

**REDUKTIONEN UND WITTIGREAKTIONEN VON
CYCLISCHEN OXALESSIGSÄUREDERIVATEN**

JOSEF SEIDEL

1988

Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554823_0037

**Reduktionen und Wittigreaktionen von
cyclischen Oxalessigsäurederivaten**

Dissertation der
Fakultät für Chemie und Pharmazie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Josef Seidel

München 1988

1. Berichterstatter: Prof. Dr. H.-D. Stachel

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Th. Severin

Die Dissertation wurde am 15. November
der Fakultät zur Beurteilung eingereicht.

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1988

Die vorliegende Arbeit wurde am Institut
für Pharmazie und Lebensmittelchemie der
Ludwig-Maximilians-Universität München
auf Anregung und unter Leitung von

Herrn Prof. Dr. Hans-Dietrich Stachel

angefertigt.

Für die stets großzügige Förderung und
Unterstützung dieser Arbeit spreche ich

Herrn Prof. Dr. Stachel meinen
herzlichen Dank aus.

Frau I. Stekker, Frau E. Visintainer und Frau K. Fritsch danke ich für die Anfertigung der ^1H -NMR-Spektren und der C,H,N-Analysen, Frau E. Visintainer und Herrn Dr. H. Lerche für die Ausführung der Massenspektren.

Mein Dank gilt ferner Herrn Dr. J. Schünemann für die Unterstützung in Fragen der Nomenklatur, sowie Frau A. Richter für vielfältige Hilfestellung.

Besonders bedanke ich mich bei Frau S. Eichhorn für die engagierte Mitarbeit im Labor.

1.	Einleitung	1
2.	Herstellung der Ausgangssubstanzen	4
2.1.	Anhydride	4
2.2.	Imide	7
2.3.	Thioanhydride	8
3.	Reduktionen	15
3.1.	Anhydride	15
3.2.	Imide	18
3.3.	Thioanhydride	19
4.	Wittigprodukte der Anhydride	22
4.1.	Alkylidentetransäurederivate	22
4.2.	Acyltetransäurederivate	28
4.3.	Cyclopentendione durch Umlagerung	36
5.	Wittigreaktion von Imiden	41
5.1.	Alkylidentetransäurederivate	41
5.2.	N-Aminotetransäurederivate	48
5.3.	N-Hydroxytetransäurederivate	53
6.	Wittigreaktion der Thioanhydride	59
6.1.	Alkylidenthiatetransäureether	59
6.1.1	Umsetzungen mit dem gesättigten Thioanhydrid	59
6.1.2	Umsetzungen mit den ungesättigten Thioanhydriden	63
6.2.	Acylthiatetransäurederivate	69
6.3.	Thioxocyclopentenone durch Umlagerung	76
7.	Grignard-Reaktion eines Thioanhydrids	78
8.	Wittigreaktion von Dioxolanon- und Oxathiolanonderivaten	81
8.1.	Sauerstoffverbindungen	81
8.2.	Schwefelverbindungen	83
9.	Zusammenfassung	85
10.	Experimenteller Teil	87
11.	Literaturhinweise	148

Experimenteller Teil	87
Allgemeine Angaben	87
1. 3,4-Dimethoxy-2,5-furandion (14)	88
2. 3,4-Dimethoxy-2,5-pyrroldion (17)	89
3. 3,4-Dimethoxy-1-methyl-2,5-pyrroldion (18)	89
4. 1-Dimethoxymethyl-3-methoxy-2,5-pyrroldion (19)	90
5. 3,4-Dimethoxy-3,4-dihydro-2,5-thiophendion (20)	90
6. 3,4-Dimethoxy-2,5-thiophendion (21)	91
7. 3-Hydroxy-4-methoxy-2,5-thiophendion (22)	91
8. 3-Methoxy-2,5-thiophendion (23)	92
9. Ethyl(5,5-dichlor-2,5-dihydro-4-methoxy-2-oxo-3-thienyl)carboxylat (26)	92
10. Methyl(tetrahydro-4,4,5,5-tetramethoxy-2-oxo-3-thienyl)carboxylat (27)	93
11. Benzylammonium-3-(N-benzylcarbamoyl)-2,3-dimethoxy-thiopropenoat (28)	93
12. 3,4-Dimethoxyfuran-2(5H)on (29)	94
13. 5-Bromo-3,4-dimethoxyfuran-2(5H)on (30)	94
14. 5-Hydroxy-3,4-dimethoxyfuran-2(5H)on (33)	95
15. 5-Hydroxy-4-methoxypyrrol-2(5H)on (34) ³¹	95
16. 5-Hydroxy-3,4-dimethoxypyrrol-2(5H)on (35)	96
17. 3,4,5-Trimethoxypyrrol-2(5H)on (36)	96
18. 5-Hydroxy-4-methoxythiophen-2(5H)on (37)	97
19. 5-Hydroxy-3,4-dimethoxythiophen-2(5H)on (38)	97
20. 4,5-Dimethoxythiophen-2(5H)on (39)	98
21. 3,4,5-Trimethoxythiophen-2(5H)on (40)	98
22. (Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)acetat (43a)	99
23. (Z)-tert.-Butyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)acetat (43b)	99
24. 4-Methoxy-5-(2-oxopropyliden)furan-2(5H)on (44)	100
25. 3,4-Dimethoxy-5-(2-oxopropyliden)furan-2(5H)on (45)	100
26. (Z)-(2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)essigsäure (46)	101

27.	(E)-Ethyl[2-(2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-furyli- den)propanoat] (<u>48</u>) und (E),(Z)-Ethyl[2-(2,5-dihydro- 3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)propanoat] (<u>49</u>)	101
28.	(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2- furyliden)bromacetat (<u>51</u>) ¹⁷	102
29.	(2,5-Dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)methoxy- acetonitril (<u>56</u>)	103
30.	(2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2- furyliden)methoxyacetonitril (<u>57</u>)	103
31.	(E)- u. (Z)-5-(2,5-Dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-furyli- den)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (<u>58a</u> u. <u>58b</u>)	104
32.	5-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)- 2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (<u>59</u>)	105
33.	Umsetzung von <u>59</u> mit Methylamin	105
34.	Methyl(3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)methoxyacetat (<u>60</u>)	106
35.	(E)- und (Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy- 5-oxo-2-furyliden)methoxyacetat (<u>61</u>)	106
36.	(Methoxycarbonyl-tert.-butoxy)-methyltriphenyl phosphoniumbromid	107
37.	(E),(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo- 2-furyliden)tert.-butoxyacetat (<u>62</u>)	108
39.	(E),(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo- 2-furyliden)hydroxyacetat (<u>64</u>)	109
40.	(E),(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo- 2-furyliden)hydroxyacetat (<u>65</u>)	109
41.	Methyl(4,5-dimethoxy-1,3-dioxo-4-cyclopenten- 2-yl)carboxylat (<u>66</u>)	110
42.	2-(1-Hydroxyethyliden)-4,5-dimethoxy- 4-cyclopenten-1,3-dion (<u>67</u>)	110
43.	4,5-Dimethoxy-4-cyclopenten-1,3-dion (<u>68</u>)	111
44.	Methyl(3-methoxy-4,6-dioxo-2-heptenoat (<u>69</u>)	111
45.	2-(1-Hydroxyethyliden)-4-methoxy-4-cyclopenten- 1,3-dion (<u>70</u>)	112
46.	Methyl(8-dimethylamino-3-methoxy-4,6-dioxo- 2,7-octadienoat) (<u>71</u>)	112



47.	Ethyl(8-dimethylamino-3-methoxy-4,6-dioxo-2,7-octadienoat (<u>72</u>)	113
48.	(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (<u>73</u>) ¹⁷	113
49.	(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (<u>74</u>)	114
50.	(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)methoxyacetonitril (<u>75</u>) ¹⁰	114
51.	(Z)-4-Methoxy-5-(2-oxopropyliden)pyrrol-2(5H)on (<u>76</u>)	115
52.	3,4-Dimethoxy-5-thioxopyrrol-2(5H)on (<u>77</u>)	115
53.	(Z)-Ethyl[(2,5-dihydro-3-methoxy-2-methoxy-carbonylmethylen-5-oxo-1-pyrrolyl)acetat] (<u>79</u>)	116
54.	(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)methoxyacetat (<u>80</u>)	116
55.	Methyl(2,5-dihydro-2-hydroxy-3,4-dimethoxy-1-methyl-5-oxo-2-pyrrolyl)acetat (<u>81</u>)	117
56.	Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-1-methyl-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (<u>82</u>)	117
57.	2-(Methylamino)-N,N'-dimethylbutendiamid (<u>83</u>)	118
58.	2,3-Dimethoxy-N,N'-dimethylbutendiamid (<u>84</u>)	118
59.	1-Amino-3-methoxypyrrrol-2,5-dion (<u>85</u>)	119
60.	1-Amino-3,4-dimethoxypyrrrol-2,5-dion (<u>86</u>)	119
61.	4,5-Dimethoxypyridazin-3,6(2H,1H)dion (<u>87</u>)	120
62.	tert.-Butyl[N-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-2,5-dioxo-1-pyrrolyl)carbamat] (<u>88</u>)	120
63.	tert.-Butyl[N-(2,5-dihydro-3-methoxy-2,5-dioxo-1-pyrrolyl)carbamat] (<u>89</u>)	121
64.	4,5-Dimethoxy-1H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-2,6(6H)-dion (<u>90</u>)	121
65.	Methyl[(1-tert-butoxycarboxamido-2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat] (<u>91</u>)	122
66.	Methyl(1-amino-2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (<u>92</u>)	122
67.	Methyl(1-benzylidenamino-2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (<u>93</u>)	123

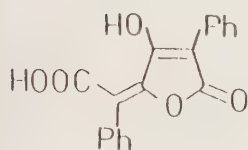
68.	tert.-Butyl{N-[2,5-dihydro-4-methoxy-2-oxo-5-(2-oxopropyliden)-1-pyrrolyl]carbamat} (<u>94</u>)	123
69.	3-Methoxy-1-hydroxypyrrol-2,5-dion (<u>95</u>)	124
70.	3,4-Dimethoxy-1-hydroxypyrrol-2,5-dion (<u>96</u>)	124
71.	1,3,4-Trimethoxy-2,5-pyrroldion (<u>97</u>)	125
72.	(Z)-Methyl(2,5-dihydro-1-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (<u>98a</u>), (E)-Methyl(2,5-dihydro-1-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (<u>98b</u>) und Methyl[2,6-dihydro-4,5-dimethoxy-2-oxo-pyrrolo[1,2-b][1,2]oxazol-6-yliden)acetat (<u>99</u>)	126
73.	(Z)-Methyl(2,5-dihydro-1,3,4-trimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (<u>100</u>)	127
74.	(Z)-Methyl[(2,5-dihydro-1-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat] (<u>101</u>), (E)-Methyl[(2,5-dihydro-1-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat] (<u>101a</u>) und (E)-Methyl[(2,5-dihydro-1-hydroxy-4-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat] (<u>102</u>)	128
75.	Methyl[4,5-dimethoxy-6-oxo-1,2-oxazin-3-yl)acetat] (<u>103</u>)	129
76.	(Z,Z)-Dimethyl[(tetrahydro-3,4-dimethoxythiophen-2,5-diyliden)diacetat] (<u>104</u>) und (Z,Z)-Dimethyl[(2,5-dihydro-3-methoxythiophen-2,5-diyliden)diacetat] (<u>105</u>)	129
77.	(Z)-Methyl[(tetrahydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat] (<u>106</u>)	130
78.	(Z)-Methyl[(2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat] (<u>107</u>)	131
79.	Methyl[(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat] (<u>108</u>) ²⁵	131
80.	(Z)-Methyl[(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat] (<u>109</u>)	132
81.	(Z)-Methyl[(2,5-dihydro-4-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat] (<u>110</u>)	132

82.	(Z)-Methyl[(2,5-dihydro-3-hydroxy-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat] (<u>111</u>)	133
83.	(Z)-[4-Methoxy-2-(Methoxycarbonylmethylen)-5-oxo-2,5-dihydro-3-thienyl]acetat (<u>112</u>)	134
84.	3,4-Dimethoxy-5-(2-oxopropyliden)-thiophen-2(5H)on (<u>114</u>)	134
85.	Ethyl[2-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)propanoat] (<u>115</u>)	135
86.	5-(4-Dimethylamino-2-oxo-3-butenyliden)-3,4-dimethoxythiophen-2(5H)on (<u>116</u>)	135
87.	5-(2-Phenyl-4-pyrimidinylmethylen)thiophen-2(5H)on (<u>117</u>)	136
88.	Ethyl[4-dimethylamino-2-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-3-butenoat] (<u>118</u>)	136
89.	(2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-methoxyacetoneitril (<u>119</u>)	137
90.	(E)-5-(2,5-Dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (<u>120</u>)	137
91.	(Z)-5-(2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (<u>121</u>)	138
92.	(E)-(2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (<u>122</u>)	138
93.	Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)-hydroxyacetat (<u>123</u>)	139
94.	Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-hydroxyacetat (<u>124</u>)	139
95.	3,4-Dimethoxythiophen-2(5H)on (<u>125</u>)	140
96.	(E)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)methoxyacetat (<u>126</u>) und 3,5-Dimethoxy-2-thienyl)oxoacetat (<u>127</u>)	140
97.	(E)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)methoxyacetat (<u>128</u>)	141
98.	Ethyl[5-(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-furancarboxylat] (<u>129</u>)	142

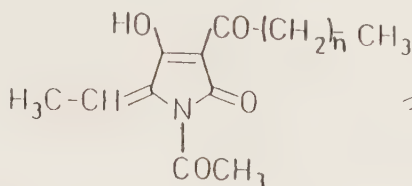
99.	Ethyl[5-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-furancarboxylat] (<u>130</u>)	142
100.	5-(1-Hydroxyethyliden)-2,3-dimethoxy-4-thioxo-2-cyclopenten-1-on (<u>131</u>)	143
101.	Methyl(3,4-dimethoxy-2-oxo-5-thioxo-3-cyclopenten-1-yl)carboxylat (dimer) (<u>132</u>)	143
102.	5-Hydroxy-3,4-dimethoxy-5-methylthiophen-2(5H)on (<u>133</u>)	144
103.	3,4,9,10-Tetramethoxy-1,7-dithia-3,9-dispiro[4.4.0.2]-dodecadien-2,8-dion (<u>136</u>)	144
104.	3,4-Dimethoxy-8-methyl-9-phenyl-7-oxa-1-thia-8-azaspiro[4.4]non-3-en-8-on (<u>138</u>) und 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-phenyl-1-oxa-9-thia-2-azaspiro[4.4]non-6-en-8-on (<u>139</u>)	145
105.	(2E,4E)-Methyl{[2,2-dimethyl-5-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yliden)-1,3-dioxolan-4-yliden]acetat} (<u>142</u>) und (2E,4E,6E)-Dimethyl[(2,2,2',2'-tetramethyl-4,4'-bi-1,3-dioxolanyliden-5,5'-diyliden)diacetat] (<u>144</u>)	146
106.	(2E,4Z)-Methyl[2,2-dimethyl-5-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yliden)-1,3-dioxolan-4-yliden]acetat (<u>143</u>)	147
107.	Methyl[2,2-Dimethyl-4-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-oxathiolan-4-yliden)-1,3-oxathiolan-5-yliden]acetat (<u>147</u>)	147

1. Einleitung

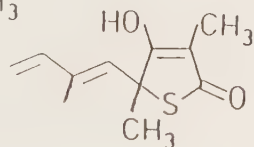
Es sind eine Reihe von z.T. biologisch wirksamen Naturstoffen mit einem Furan-2,4-dion-Grundgerüst, den Tetronsäuren und ihren N- und S-Analogen, den sogenannten Tetram- und Thiatetronsäuren bekannt. Zu ihnen zählen z.B. Vulpinsäure 1, Magnesidin 2 und Thiolactomycin 3, die auch synthetisch zugänglich sind¹.



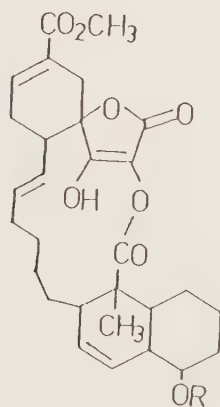
1



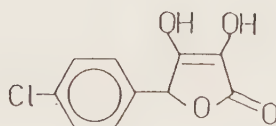
2



3

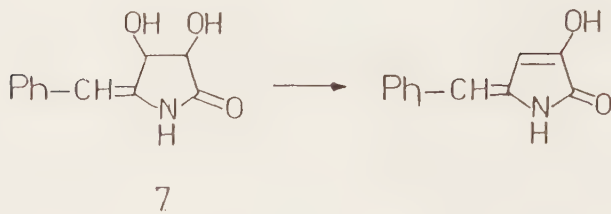
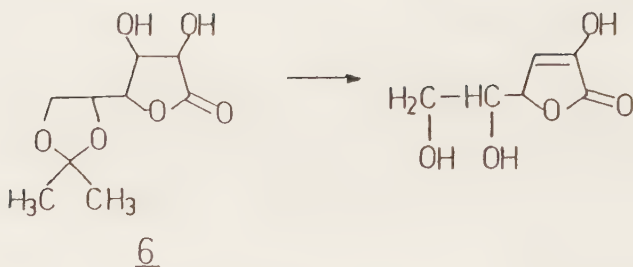


4



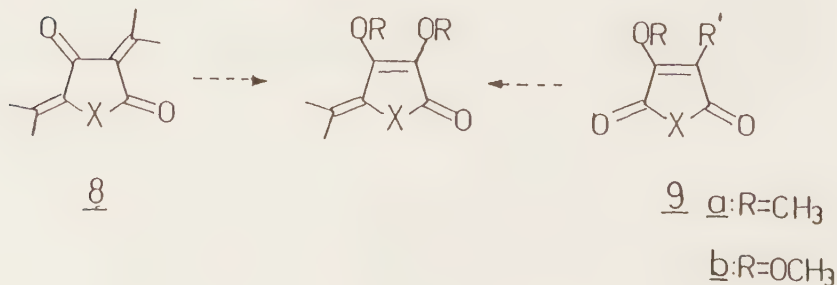
5

Weniger bekannt sind die entsprechenden Heterocyclen mit einer Hydroxygruppe auch in 3-Stellung, Verbindungen die cyclische Reduktone sind. (Ausnahmen von dieser Feststellung sind die Ascorbinsäure und ihre Derivate.) Interessante Verbindungen dieses Typs sind das Antibioticum Chlorotricolid² 4 und das antiagregatorisch und antilipämisch wirksame 5³.



Ziel der vorliegenden Arbeit sollte es sein, nach Wegen zur Darstellung weiterer Vertreter dieser cyclischen Reduktone vom Lacton-, Lactam- bzw. Thiolactontyp zu suchen und ihre Reaktionen besser kennenzulernen. Ein Teilaspekt dabei war die Überlegung, daß man aus den partiell hydrierten gesättigten Diolen durch Wasserabspaltung die entsprechenden α -Tetron-, Tetram- bzw. Thiatetronsäuren erhalten müßte. Diese Möglichkeit wurde bei den Lactonen an dem Ascorbinsäurederivat 6, bei den Lactamen über das unbeständige 7 bereits verwirklicht^{4,5}.

Grundsätzlich ist die Herstellung von Reduktonen, die sich von Tetron-, Tetram- und Thiatetronsäuren ableiten bereits bekannt⁶. Diesem Weg folgend, müßte man zunächst die entsprechenden 2,4-Bisalkyidenverbindungen 8 herstellen, die aber wegen ihrer Additionsfähigkeit häufig nicht herstell- oder faßbar sind.

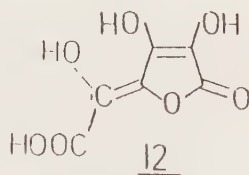
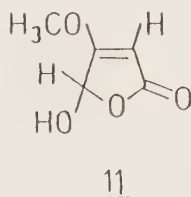
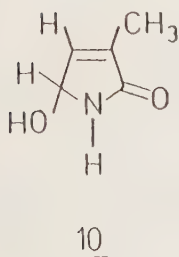


Andererseits ist bekannt, daß man Oxalessigsäureanhydride und Imide wie 9a mit Wittigreagenzien üblicherweise regioselektiv alkylidieren kann⁷. Es lag daher nahe zu untersuchen, ob man die gewünschten Verbindungen durch Umsetzung der Dihydroxymaleinsäurederivate 9b analog auf variable Weise herstellen könnte. Die Verbindungen 9b (X=O, NR, S) sind allerdings noch nicht beschrieben.

Aus systematischen Gründen sollten parallel zu den Umsetzungen der neu herzustellenden Verbindungen 9b die Wittigreaktionen der Verbindungen 9a (R'=H) untersucht werden, von denen das Thioanhydrid noch nicht beschrieben ist.

In diesem Rahmen konnten zwei Literaturangaben verfolgt werden:

- Es ist bekannt, daß die Verbindungen 10 (Jatropha) und 11 (Narthogennin) erhebliche physiologische (cytostatische⁸ bzw. antibiotische⁹) Wirkung besitzen. Deshalb schien die Feststellung interessant, inwieweit sich die obengenannten Ausgangsverbindungen 9 zu Lactolen bzw. den analogen N- und S- Derivaten reduzieren lassen.

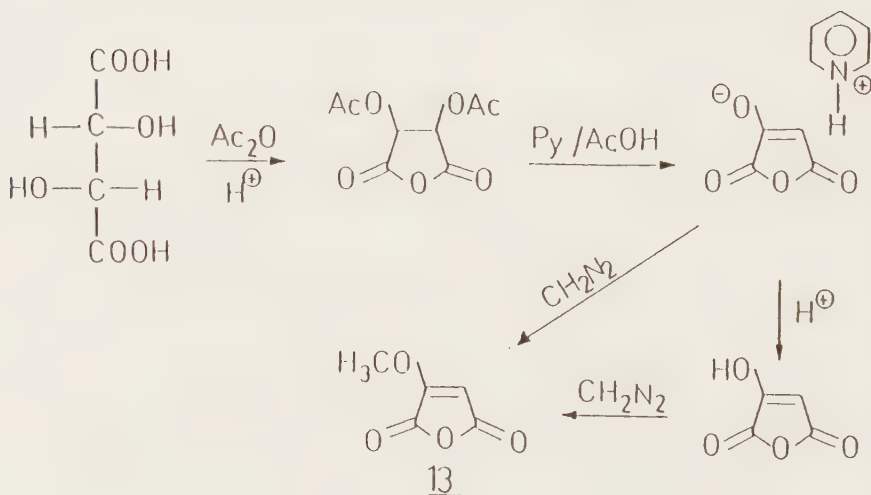


- Hejns u. Mitarbeiter¹⁰ haben aus Mannarsäuredilacton das cyclische Redukton 12 hergestellt und derivatisiert. Es sollte daher versucht werden, einige dieser Verbindungen durch Umsetzung von 9b mit geeigneten Wittigreagenzien herzustellen. Von Interesse war dabei zu beweisen, daß die literaturbekannten Verbindungen tatsächlich einen Fünfring enthalten und nicht in Wirklichkeit die Sechsringformen sind. Isomerisierungen zwischen Fünf- und Sechsringen wurden ja schon mehrfach beobachtet¹¹.

2. Herstellung der Ausgangssubstanzen

2.1. Anhydride

Methoxymaleinsäureanhydrid 13 ist auf verschiedenen Wegen zugänglich. Nach Pattenden und Mitarbeitern¹² kann man aus Oxalessigester durch Diazomethanmethylierung und anschließende Esterverseifung Methoxyfumarsäure herstellen und daraus das Anhydrid 13 gewinnen. Weiterhin kann man von Weinsäure ausgehen. Über Diacetoxybernsteinsäureanhydrid erhält man mit Pyridin/Essigsäure zunächst das Pyridiniumsalz des Hydroxymaleinsäureanhydrids, das man mit HCl-Gas in Ether freisetzt. Methylierung mit Diazomethan liefert dann 13. Man kann auch das Pyridiniumsalz direkt zu 13 umsetzen¹³. Die Darstellung ist im folgenden Schema zusammengefaßt:

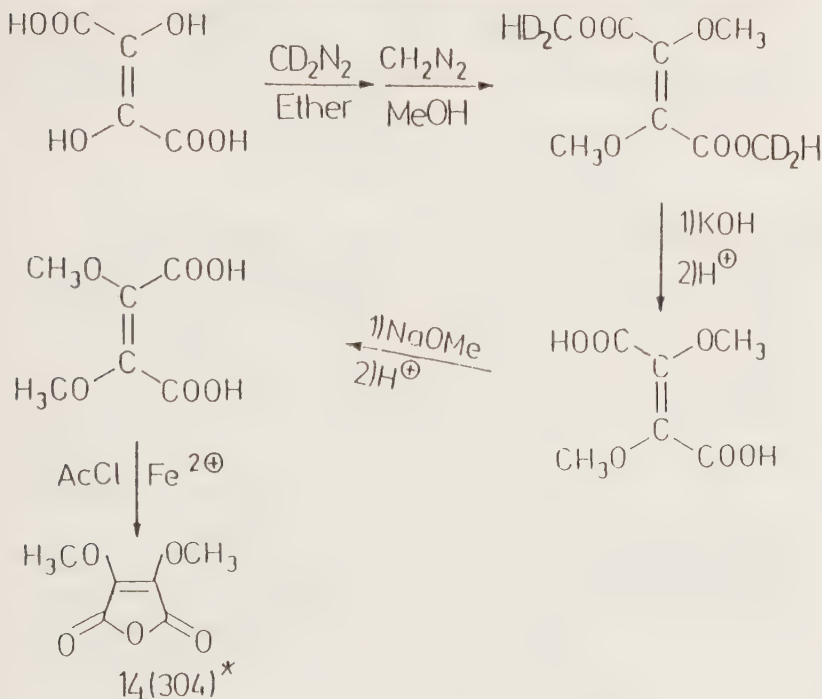


Wir haben 13 nach der zuletzt genannten Methode hergestellt. Die in der Literatur angegebene Ausbeute von 85% konnte zwar nicht erreicht werden, dies ist wegen der leichten Zugänglichkeit der Vorstufen jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Zur Herstellung des noch nicht literaturbekannten Dimethoxymaleinsäureanhydrids 14, gingen wir zunächst von Dihydroxyfumarsäure aus. Diese wurde in zwei Stufen mit Diazomethan permethyliert, wobei die Methylierung der enolischen Gruppen erst nach Zusatz von Methanol gelingt. Nach Vorarbeiten in unserem

Arbeitskreis¹⁴ werden durch Umsetzung der literaturbekannten¹⁵ Tetramethylverbindung mit zwei Äquivalenten Kalilauge zwei Methylgruppen entfernt.

Bei dem Verseifungsprodukt sollte es sich um eine der Dimethoxybutensäuren handeln. Eigenartigerweise reagiert die erhaltene Säure in Abwesenheit von Methanol nur mit einem Äquivalent Diazomethan. Die so entstandenen Zweifel über den Reaktionsverlauf wurden durch Markierung der Estergruppen mit Deuterium, d.h. durch Veresterung der Dihydroxyfumarsäure mit deuteriertem Diazomethan, beseitigt. Bei Einsatz der markierten Substanz wurden die deuterierten Gruppen verseift. Dadurch ist der unten im Schema angegebene Reaktionsverlauf bewiesen.

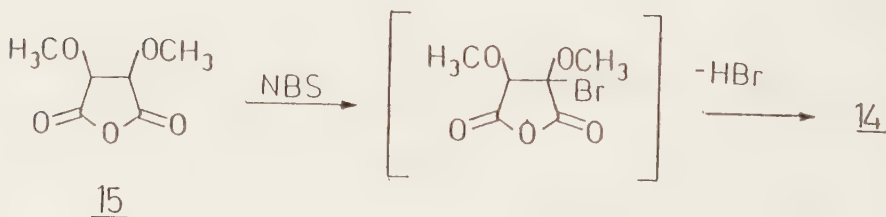


Die erhaltene Dimethoxyfumarsäure lagert sich durch Behandlung mit Base in Methanol in das Maleinsäurederivat um. Der Ringschluß gelingt durch Erhitzen in Acetylchlorid, merkwürdigerweise nur in Gegenwart von Eisen(II)-sulfat. Da der letzte Schritt nur in schlechter Ausbeute gelingt und auch die Vorstufen wegen der Methylierung mit Diazomethan nicht in beliebiger Menge zur Verfügung stehen, suchten wir nach einem günstigeren Syntheseweg für 14.

* Die den Verbindungen beigelegten UV-Maxima wurden in methanolischer Lösung gemessen. Bei mehreren Maxima ist das Hauptmaximum unterstrichen.

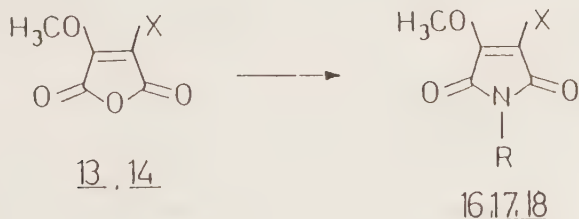
Wie wir fanden, läßt sich das Dimethoxybernsteinsäureanhydrid 15, das gut zugänglich ist¹⁶, zu 14 oxidieren. Zunächst wird 15 mit NBS umgesetzt und dann, ohne Isolierung des instabilen Bromids, durch Erhitzen Bromwasserstoff eliminiert. Während die Dehydrobromierung mit Basen wie DBU zu einem Gemisch polymerer Produkte führte, ist auf dem angegebenen Weg 14 in 60%iger Ausbeute erhältlich. 14 erwies sich als deutlich stabiler als 13. Es zersetzt sich beim Stehen mit Wasser oder in methanolischer Lösung nur sehr langsam. Auch in verdünnter Natronlauge löst sich die Verbindung nur langsam. Dimethoxymaleinsäure konnte durch Hydrolyse von 14 mit Natronlauge nicht zurückerhalten werden. Auch nach Umsetzung mit Natriummethylat wurde nicht der erwartete Halbester isoliert.

Die relativ große Stabilität von 14 muß sich durch die Substitution mit zwei Donorgruppen erklären. Jede Methoxygruppe desaktiviert die konjugierte Carbonylgruppe.



2.2. Imide

Methoxymaleinimid 16 ist literaturbekannt¹⁷. Die Herstellung kann durch Erhitzen des entsprechenden Anhydrids 13 mit Ammoniumacetat in Eisessig erfolgen.



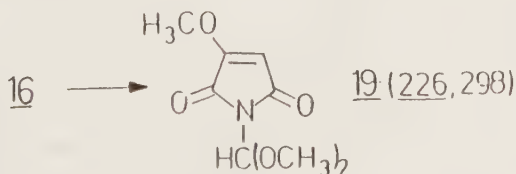
16: X=R=H

17: X=OCH₃, R=H (225, 328)

18: X=OCH₃, R=CH₃ (234, 348)

Alternativ ist die Darstellung durch Ozonolyse des 5-Benzylidentetramsäureethers möglich¹⁸. Wir wählten den ersten Weg aus dem vorhandenen Anhydrid, obwohl die Ausbeute bei der Aminierung schlecht ist. Analog kann Dimethoxymaleinimid aus dem Anhydrid 14 in guter Ausbeute erhalten werden. Das IR-Spektrum von 17 weist im Carbonylbereich Banden bei 1790 und 1720cm⁻¹ auf. Im UV-Spektrum von 17 treten ein Hauptmaximum bei 225nm und ein Nebenmaximum bei 328nm auf. Im NMR-Spektrum ist zusätzlich zu dem Singulett der Methoxygruppen bei $\delta=4,12$ ein austauschbares Proton bei $\delta=7,5$ zu sehen.

Entsprechend kann man das N-Methylimid 18 aus 14 mit Methylammoniumacetat herstellen. Im übrigen wird 18 auch aus 17 mit Diazomethan erhalten. Im NMR-Spektrum erscheint anstelle des austauschbaren Protons bei $\delta=2,94$ das Singulett der N-Methylgruppe. Das UV-Hauptmaximum von 18 ist gegenüber 17 um 10nm bathochrom verschoben.



Unterschiedlich verhalten sich 16 und 17 gegenüber Orthoformiat. Während 17 beim Erhitzen der Komponenten nicht verändert wird, findet mit 16 langsam Substitution unter Bildung des Diacylformamidacetals 19 statt, einer Verbindung, die sich eventuell als N-geschütztes Imid verwenden läßt.

2.3. Thioanhydride

Allgemeine Synthesemethoden für Maleinsäurethioanhydride basieren auf der Oxidation von Thiophenen durch Sauerstoff, Halogene oder - nach Lithiierung - durch Persäureester¹⁹.

Ferner ist die Umsetzung von Diels-Alder-Addukten des Maleinsäureanhydrids mit Natriumsulfid und anschließende Retro-Diels-Alder-Reaktion möglich²⁰. Diese Möglichkeiten waren allerdings zur Herstellung der erwünschten sauerstoffsubstituierten Derivate kaum brauchbar.

Wir versuchten zunächst die Umwandlung der Anhydride 13 und 14 in die entsprechenden Thioanhydride. Möglich schienen Reaktionen entweder über ringoffene Thiosäuren oder über Thionoverbindungen. Weder die Umsetzung mit Natriumsulfid, Tetrabutylammoniumhydrogensulfid oder Thioessigsäure, noch die Thionierung mit Reagenzien wie Phosphorpentasulfid oder Lawesson-Reagenz führten jedoch zu isolierbaren Produkten.



Daher schien es günstiger, in Analogie zur Synthese von 14 die Doppelbindung zuletzt einzuführen. Aus L-Dimethoxybernsteinsäuredichlorid²¹ konnte unter Verwendung der Schwefelungsmethode mit Pyridin/I₂S₂₂ unterhalb von -20° in guter Ausbeute das Thioanhydrid 20 erhalten werden.

Das NMR-Spektrum zeigt für die Methoxygruppen und Methinprotonen nur jeweils ein Singulett bei $\delta=3,74$ bzw. $\delta=4,33$. Die chemische Verschiebung stimmt jeweils gut mit den nach der Shooley-Regel²³ berechneten Werten überein. Die sterischen Verhältnisse wurden nicht überprüft. Man kann aber annehmen, daß, wie in der Ausgangsverbindung, das trans-Isomer vorliegt. Die folgende Bromierung und anschließende Dhydrobromierung verläuft auch hier glatt.

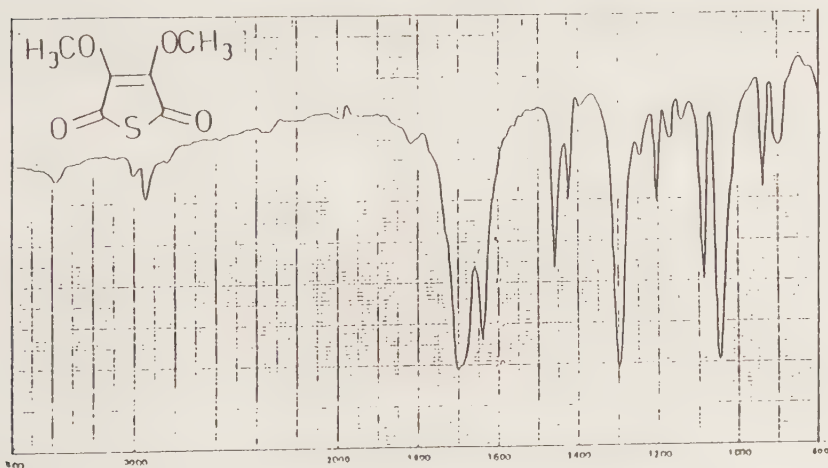
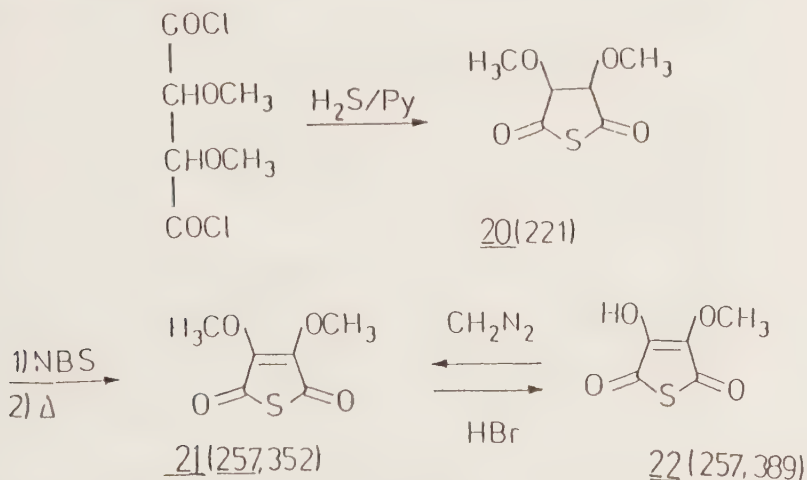


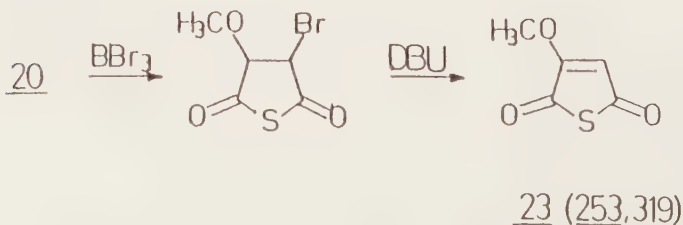
Abb. 1: IR-Spektrum von 21 in KBr

Das Thioanhydrid 21 zeigt in den Spektren Verwandtschaft mit dem Imid 17. Das UV-Spektrum zeigt ein kurzwelliges Hauptmaximum und ein längerwelliges, flaches Nebenmaximum, beide gegenüber dem Imid um etwa 25nm längerwellig verschoben. Die Carbonylbanden erscheinen im IR-Spektrum (s. Abb.1) bei 1730 und 1700cm⁻¹, ähnlich wie bei Imiden. Dies ist nach Literaturangaben²⁰ auch zu erwarten. Im NMR-Spektrum erscheint das Singulett der beiden Methoxygruppen bei $\delta=4,18$, die chemische Verschiebung dieser Protonen liegt damit zwischen der des Anhydrids 14 und des Imids 17.

Gelegentlich wird bei der Herstellung von 21 ein Nebenprodukt isoliert, das eine braune Farbreaktion mit Eisen(III)-chlorid und eine deutliche Hydroxylbande im IR-Spektrum zeigt. Da man die Verbindung durch Behandlung mit Diazomethan in 21 überführen kann und sie umgekehrt aus 21 durch Umsetzung mit LiI erhält, kommt ihr die Struktur 22 zu, entstanden durch Etherspaltung durch Bromwasserstoff.

Erhebliche Probleme bereitet die Herstellung von Methoxymaleinsäurethioanhydrid 23. Die Umsetzung von Methoxysuccinylchlorid mit Pyridin/H₂S führte nur zu einem Gemisch polymerer Produkte. Daher wurden Versuche zur Eliminierung von Methanol aus dem Thioanhydrid 20 unternommen. Die sauer katalysierte Abspaltung von Methanol aus 20 gelang nicht. Auch Versuche mit Basen wie Pyridin oder LDA führten nicht zum Erfolg.

Erst durch Umsetzung von 20 mit Bortribromid und nachfolgende Dehydrobromierung mit DBU gelang die Herstellung der gewünschten Verbindung 23, wie Massenspektrum und Elementaranalyse zeigten. Vermutlich erfolgt durch Bortribromid zunächst Etherspaltung, anschließend bildet sich der β -bromierte Ether, der einer Elimination leicht zugänglich ist.



Das UV-Spektrum von 23 zeigt - ähnlich wie bei 21 - ein kurzwelliges Hauptmaximum bei 253nm und ein weiteres Maximum bei 319nm. Im IR-Spektrum

sind die Carbonylbanden wieder gegenüber dem Anhydrid um etwa 100cm^{-1} zu kleineren Wellenzahlen verschoben.

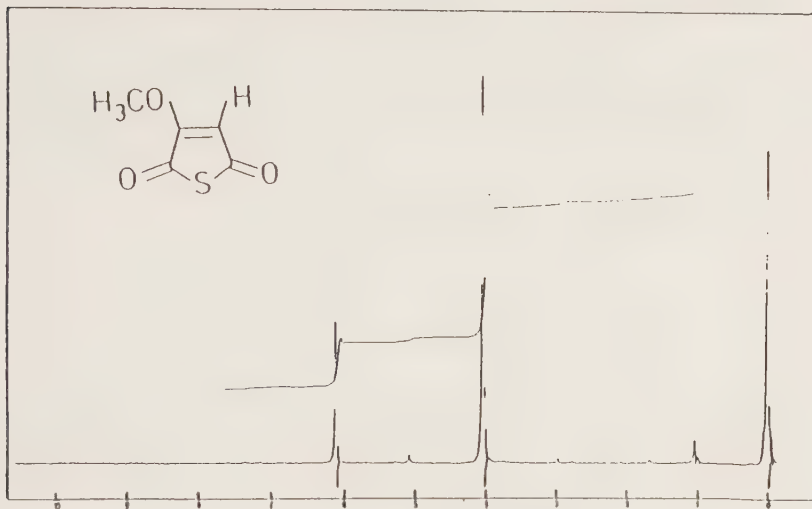
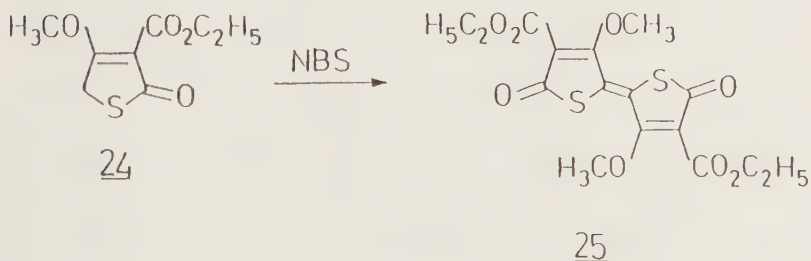


Abb.2: ^1H -NMR-Spektrum von 23 in CDCl_3

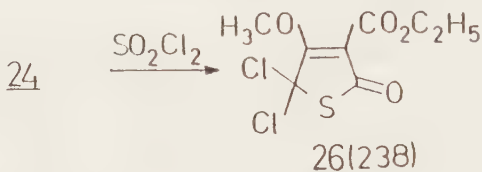
Im NMR-Spektrum (s.Abb.2) tritt das Vinylproton im Vergleich zu seinen O- und N-Analogen etwa um $0,3\text{ppm}$ tieffeldverschoben in Resonanz. Eine solche Verschiebung ist auch von den Thiatetronsäuren gegenüber ihren O- und N-Analogen bekannt.

Leider konnte 23 nur in ca. 30%iger Ausbeute isoliert werden. Daher wurde für die meisten Reaktionen mit Schwefelverbindungen das leichter zugängliche 21 verwendet.



Zusätzlich versuchten wir, den bekannten Thiatetronsäureether²⁴ 24 zum Thioanhydrid zu oxidieren. Bei der Umsetzung von 24 mit zwei Äquivalenten NBS entsteht, wie schon bekannt ist²⁵, 25, das Dehydrodimere von 24.

Deswegen wurde die Oxidation durch Einwirkung von Sulfurylchlorid bei Raumtemperatur auf 24 versucht. Wir erhielten in sehr guter Ausbeute ein leicht gelbliches Öl, das unzersetzt destillierbar war.



Im NMR-Spektrum war das Signal der Methylenprotonen verschwunden. Massenspektrum und Analyse bestätigten, daß unter Substitution der aciden Protonen das Dichlorid 26 entstanden war. Leider traf die Erwartung, daß 26 leicht zum Thioanhydrid hydrolysieren würde, nicht zu. 26 zersetzte sich beim Stehen mit Wasser ohne daß ein Produkt gefaßt werden konnte.

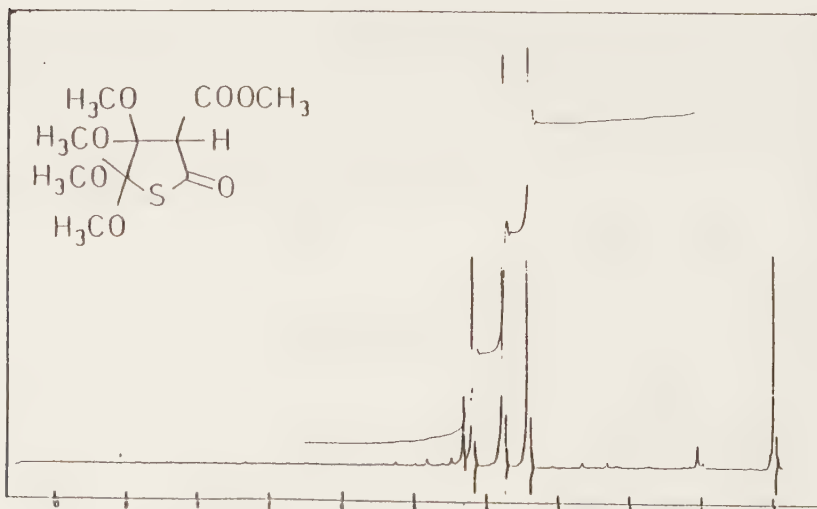
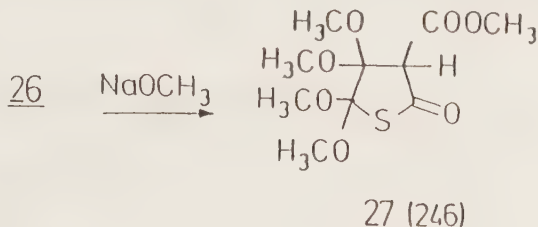


Abb.3: ¹H-NMR-Spektrum von 27 in CDCl₃

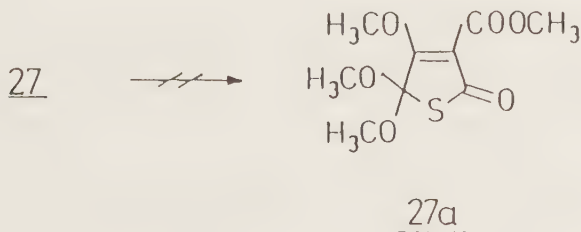
Die weitere Umsetzung von 26 mit Alkoholen mit oder ohne Zusatz von Basen wie Pyridin, Kaliumcarbonat, Triethylamin oder Pyrrolidin führte zu zahlreichen Reaktionsprodukten. Meist konnte Dimethyloxalacetat als Abbauprodukt isoliert werden.

Nur bei der Reaktion von 26 mit Natriummethylat in Methanol kann in geringer Menge eine kristalline Verbindung der Summenformel $C_{10}H_{16}O_7S$ isoliert werden. Im NMR-Spektrum (s. Abb.3) treten vier Singulets im Verhältnis 1:3:6:6 auf.



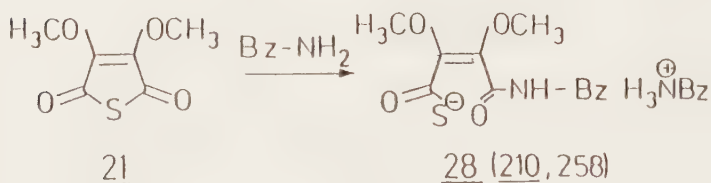
Der Lage und Intensität der Signale nach enthält diese Verbindung ein Methinproton und fünf Methoxygruppen. Es handelt sich offenbar um 27, das durch Substitution der Chloratome, Umesterung und Methanoladdition an die Doppelbindung entsteht.

Das relativ langwellige UV-Maximum der Verbindung legt nahe, daß in methanolischer Lösung ein Gleichgewicht von Acetal 27 und Enolether 27a vorliegen könnte. Demnach sollte sich aus 27 leicht Methanol abgespalten lassen. Jedoch erweist es sich als thermisch stabil und kann unzersetzt im Hochvakuum destilliert werden.



Beim Erhitzen von 27 mit Thionylchlorid entsteht kein einheitliches Produkt.

Die bei 26 beobachtete Neigung zur Addition an die Doppelbindung hat keine Entsprechung bei Thioanhydrid 21. Nach Lösen von 21 in Natriummethylatlösung ist die Verbindung dünnschichtchromatographisch nicht mehr nachweisbar. Es ist nur noch ein Fleck am Start zu sehen, d.h. es ist Ringöffnung eingetreten. Nach dem Ansäuern wird 21 unverändert zurückgewonnen. Bei der Umsetzung mit Benzylamin in Ether fällt eine gelbe Substanz aus. Es handelt sich, wie Spektren und Analyse ergaben, um das ringoffene Salz 28.



3. Reduktionen

3.1. Anhydride

Es ist bekannt, daß bei der Reduktion von Maleinsäureanhydriden mit Borhydriden bei Raumtemperatur Lactone entstehen²⁶. Entsprechend war bei der Umsetzung von 14 die Bildung des Lactons 29 zu erwarten. Dies wurde bestätigt. Man isoliert 29 als farbloses Öl, das unterhalb von -10° kristallisiert. Im NMR-Spektrum (s. Abb.4) treten drei Singulets bei $\delta=4,63$, 4,11 und 3,95 im Verhältnis 2:3:3 auf.

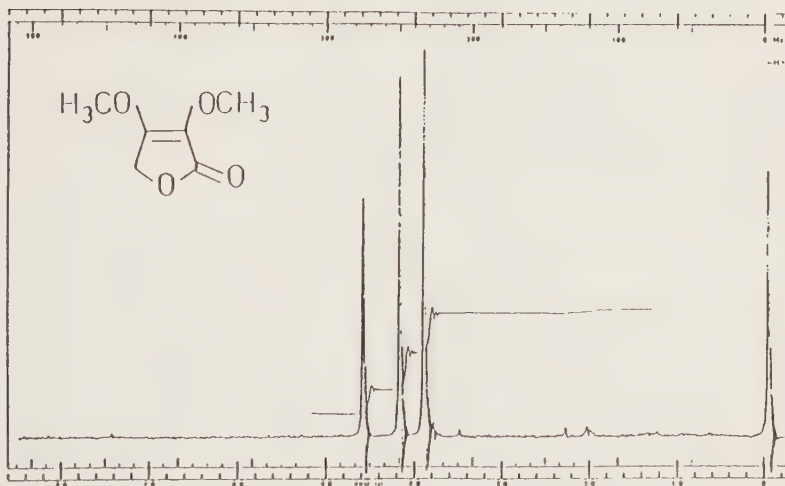
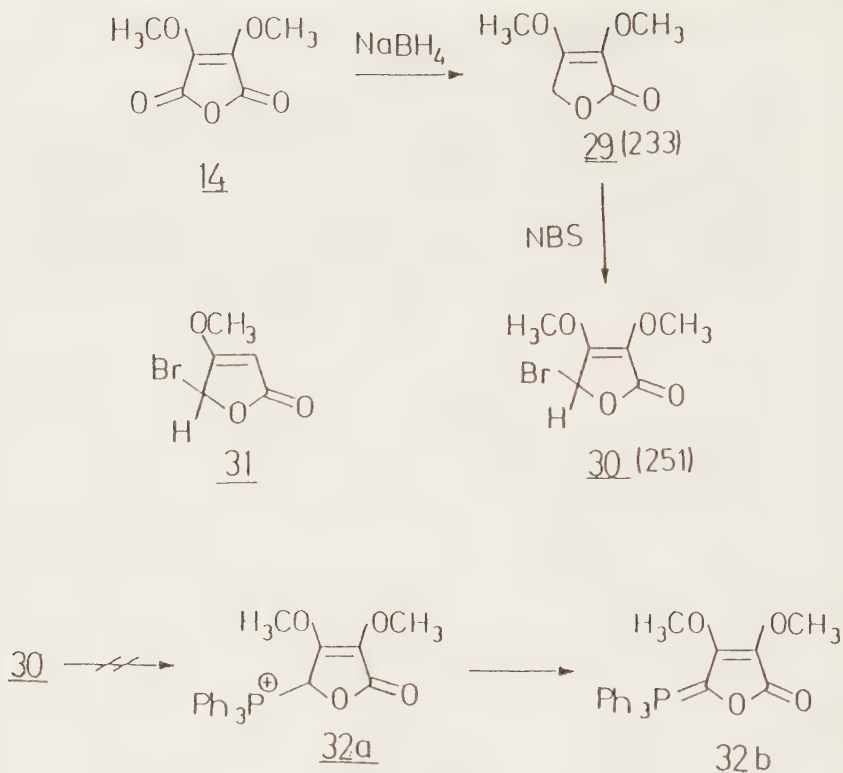


Abb.4: ¹H-NMR-Spektrum von 29 in CDCl₃

Wir bromierten 29 mit NBS, um aus dem Bromid 30 durch Reaktion mit Triphenylphosphin das Phosphoniumsalz 32a und daraus durch Deprotonierung das Ylid 32b zu gewinnen. Durch Reaktion von 32b mit den Anhydriden 13 und 14 hofften wir zu "Dimeren" zu gelangen, die der Schwefelverbindung 25 entsprechen. Nach der Bromierung wird in guter Ausbeute 30 als Öl isoliert. Im Massenspektrum sind die erwarteten Molpeaks bei 222 und 224 zu sehen. Das NMR-Spektrum zeigt zwei Singulets für die Methoxygruppen und ein Singulett eines Methinprotons, das durch die Bromsubstitution nach $\delta=6,56$ verschoben ist. Die Analyse ergab jedoch wegen der Zersetzlichkeit von 30 einen zu niedrigen Bromgehalt.



Bei der Umsetzung von 30 mit Triphenylphosphin entsteht aber nicht das Phosphoniumsalz 32a, sondern ein nicht auftrennbares Gemisch. Dies deckt sich mit den Erfahrungen einer anderen Arbeitsgruppe, die aus 5-Bromo-4-methoxy-2,5-dihydro-2-furanon 31 und Triphenylphosphin stets nur "dunkle Öle" erhielt²⁷.

Ein schwächeres Reduktionsmittel als Natriumborhydrid bot die Chance, aus 14 das Lactol 33 zu erhalten. Hierbei bot sich $\text{Li}(\text{OtBu})_3\text{AlH}$ an, das zur Reduktion von Säurechloriden oder Anhydriden zu Aldehyden bzw. Halbacetalen verwendet wird²⁸.

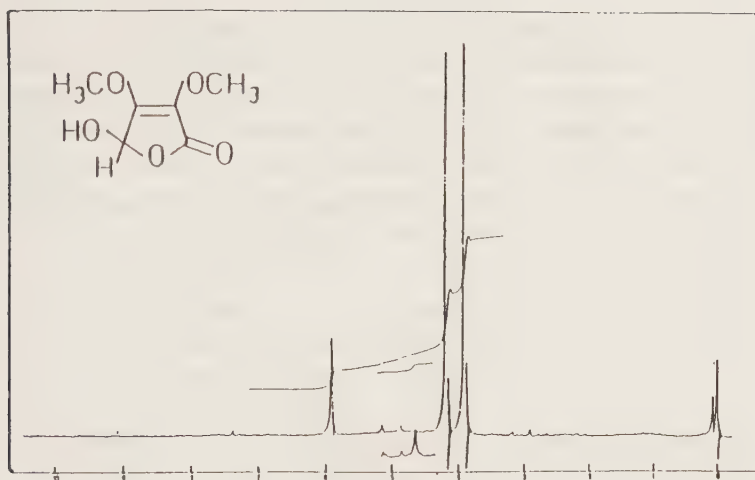
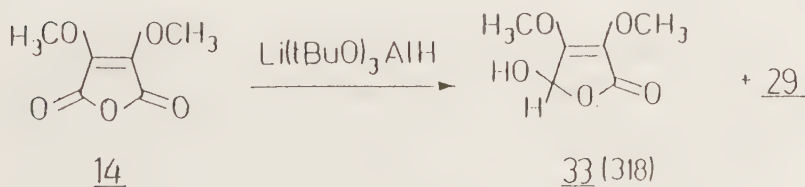


Abb.5: ^1H -NMR-Spektrum von 33 in CDCl_3

Bei der Umsetzung mit 14 bei -78° erhält man als Hauptprodukt eine kristalline Verbindung, die sich als das erwartete Lactol 33 erweist.

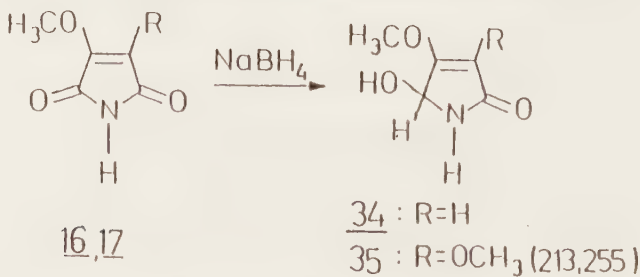
33 zeigt im IR-Spektrum bei 3250cm^{-1} eine deutliche OH-Bande, im NMR-Spektrum (s.Abb.5) tritt das Methinproton bei $\delta=5,90$ in Resonanz. Bei 4,6-4,8 ist das OH-Proton als Anhebung der Grundlinie sichtbar. 33 liegt demnach sowohl in Substanz, als auch in Lösung in der ringgeschlossenen Form vor.

Neben 33 wird stets auch das Lacton 29 isoliert, das Nebenprodukt entsteht in bis zu 20% Ausbeute.

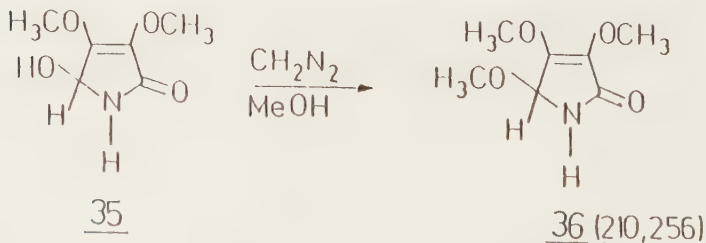


3.2. Imide

Durch Reduktion von Maleinimiden mit NaBH_4 erhält man die entsprechenden 5-Hydroxy-Lactame. Meist werden diese Verbindungen nicht isoliert, sondern zu O,N-Acetalen umgesetzt, die als Ausgangsstoffe für weitere Synthesen²⁹ von Interesse sind. Bei der Reduktion des unsymmetrisch substituierten Maleinimids 16 waren zwei Produkte denkbar. Die Reaktion verläuft jedoch vollständig regioselektiv und liefert ein einheitliches Produkt³⁰. Dieses erweist sich als identisch mit der bereits beschriebenen, auf anderem Weg hergestellten Verbindung³¹ 34. Der Einfluß der Methoxygruppe, die die konjugierte Carbonylfunktion desaktiviert, dürfte für den eindeutigen Reaktionsverlauf verantwortlich sein. Analog wird bei der Umsetzung von 17 mit Natriumborhydrid das Hydroxylactam 35 erhalten. 35 zeigt im NMR-Spektrum außer den Peaks der Methoxygruppen zwei austauschbare Protonen und das Signal des Methinprotons, das - wie bei der analogen Verbindung 34 - durch Kopplung mit den NH- und OH-Protonen als Doppeldublett bei $\delta=5,27$ auftritt.



Hydroxylactame reagieren als saure Halbacetale mit Diazomethan zu den N,O-Acetalen¹⁰. So liefert 35 durch Methylierung mit Diazomethan in Gegenwart von Methanol das Acetal 36.

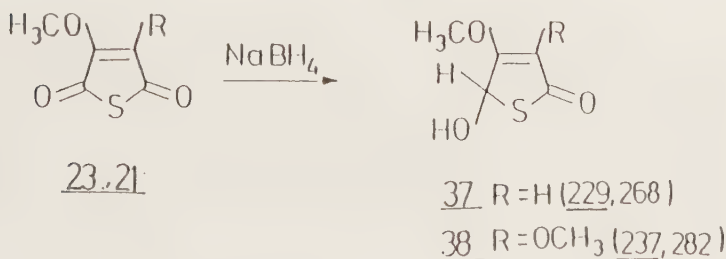


Die Acetalisierung gelingt auch durch Erhitzen von 35 mit konz. Salzsäure in Methanol.

N,O-Acetale des Typs 36 reagieren allgemein unter Säurekatalyse mit Nucleophilen wie Enaminen oder Aromaten³²; dabei tritt ein Acyliminiumion als Zwischenprodukt auf. Die Reaktion von 36 in diesem Sinne mit Furan und p-Toluolsulfonsäure bei Raumtemperatur führte zu einer Vielzahl von Produkten, von denen keines isoliert werden konnte. Mit Piperidino-cyclohexen und Bortrifluorid fand in Toluol bei Rückflußtemperatur keine Reaktion statt.

3.3. Thioanhydride

Die Reduktion von Maleinsäurethioanhydriden mit NaBH_4 ist bisher nicht beschrieben worden. Die Umsetzung von 23 bzw. 21 mit NaBH_4 liefert jeweils nur ein Produkt 37 bzw. 38. Die Isolierung gelingt in beiden Fällen nur, wenn der Ansatz nach beendeter Reaktion sofort aufgearbeitet wird.



Nach den Massenspektren und Analysen liegen die "Thiolactole" vor. In den UV-Spektren sind die Haupt- und Nebenmaxima im Vergleich mit den Ausgangsverbindungen deutlich zu kürzeren Wellenlängen verschoben. Die NMR-Spektren (37: s. Abb.6) zeigen jeweils das Signal eines austauschbaren Protons bei $\delta=3,3\text{--}3,8$ und das Singulett eines Methinprotons bei $\delta=5,90$ bzw. $6,12$. Ein Signal, das einem Aldehydproton zugeordnet werden könnte, tritt nicht auf. Im IR-Spektrum ist jeweils eine deutliche Hydroxybande bei 3300cm^{-1} zu sehen. Daraus folgt, daß

beide Verbindungen in Substanz wie in Lösung nicht in der offenkettigen Form als Aldehyd, sondern als cyclische Halbacetale vorliegen.

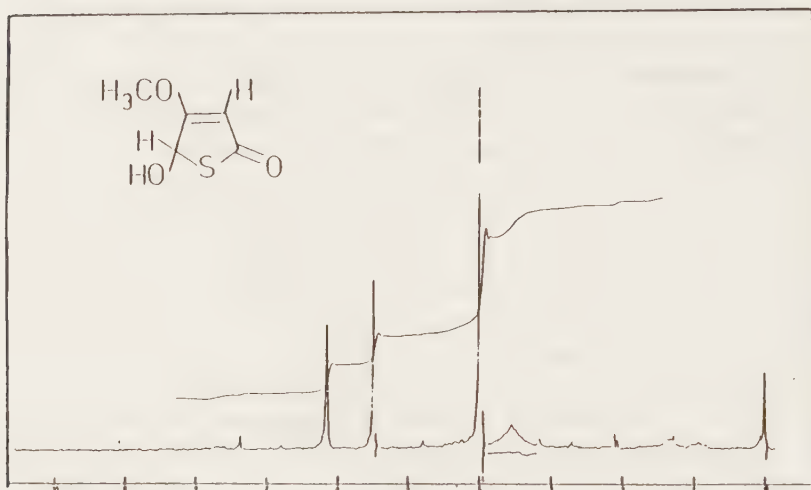
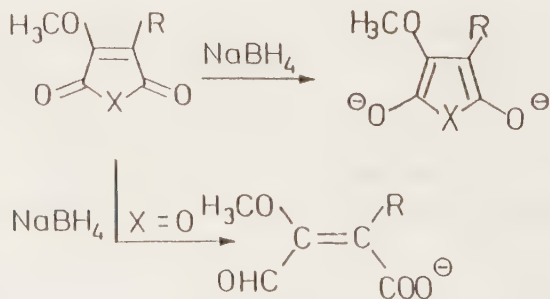
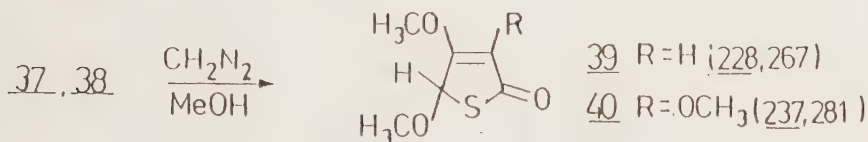


Abb.6: ^1H -NMR-Spektrum von 37 in CDCl_3

Daß die Thioanhydride, anders als Anhydride, nur zum Hydroxylacton reduziert werden, dürfte darauf zurückgehen, daß primär ein Anion mit Thiophenstruktur entsteht. Entsprechend könnte sich bei den Imiden ein Anion mit Pyrrolstruktur bilden, während bei den Anhydriden, wegen des schwächer aromatischen Charakters des Furans, leichte Ringöffnung zum Salz der Oxocarbonsäure und damit Weiterreduktion zur Hydroxycarbonsäure eintritt. Dies ist nachfolgend schematisch zusammengefaßt:



Wie die Hydroxylactame lassen sich auch die Thiolactole mit Diazomethan in die Acetale überführen. Allerdings verläuft die Reaktion von 37 zu 39 wesentlich träger als bei der entsprechenden Stickstoffverbindung, während 38 auch in Gegenwart von Methanol und Bortrifluorid nur sehr langsam das Acetal 40 bildet. Als Grund für die Reaktionsträgheit kommt verminderte Acidität in Frage. Interessant ist, daß keine Weiterreaktion von 39 bzw. 40 zum 2,5-Dimethoxythiophen erfolgt. Dementsprechend zeigen die Thiolactole mit Eisen(III)-chlorid in Methanol auch keine Farbreaktion, die auf die Existenz der tautomeren Thiophene hindeuten würde.



Die IR-Spektren von 39 und 40 zeigen keine Bande für Hydroxylprotonen mehr. Im übrigen sind die UV- und NMR-Spektren (NMR-Spektrum von 39 s. Abb. 7) denen der Ausgangsverbindungen 37 und 38 sehr ähnlich.

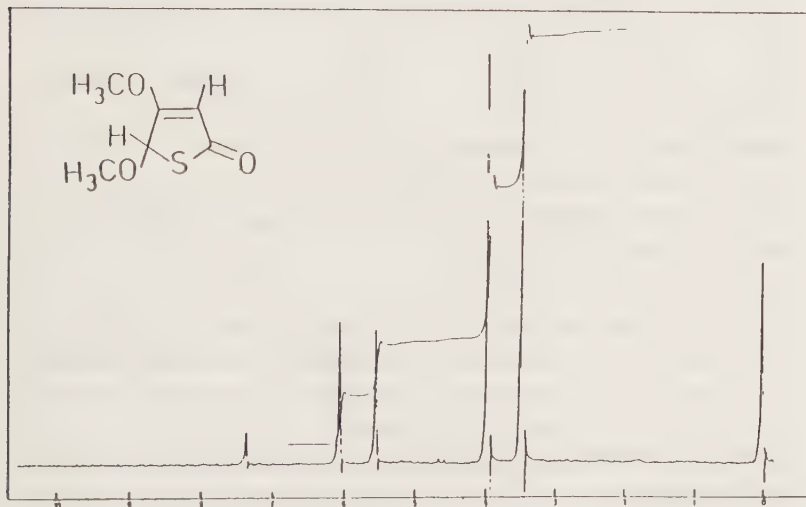


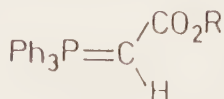
Abb. 7: ¹H-NMR-Spektrum von 39 in CDCl₃

Mit 39 und 40 wurde versucht, in Analogie zu den bekannten Alkylierungen/Arylierungen von Acyliminiumionen eine Reaktion mit Nucleophilen wie Piperidinocyclohexen, Furan oder Meldrumsäure unter Säurekatalyse herbeizuführen; sie reagierten jedoch nicht.

4. Wittigprodukte der Anhydride

4.1. Alkylidentetronsäurederivate

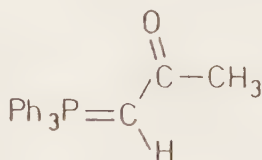
Die Umsetzung von substituierten Maleinsäureanhydriden mit stabilisierten Phosphoranen zu Enollactonen ist bereits im Prinzip bekannt^{12,33}. Beim Einsatz von Methoxymaleinsäureanhydrid erwarteten wir, wie bei den Hydridreduktionen, eine regioselektive Reaktion unter Bildung von Tetronsäurederivaten. Die gleiche Selektivität war für die N- und S-Analogen zu erwarten.



41 a, b

a: R = -CH₃

b: R = -C(CH₃)₃



42

Um die Eigenschaften der dabei entstehenden Butenolide kennenzulernen, setzten wir zunächst die Anhydride 13 und 14 mit den durch Ester- bzw. Acylgruppen stabilisierten Phosphoranen 41 und 42 um.

Bei Wittigreaktionen ist mit der Bildung von Stereoisomeren zu rechnen. Wir konnten nur in den Fällen hoffen, die richtige Zuordnung treffen zu können, in denen wir beide Isomeren fassen können.

Für E,Z-Isomerenpaare von γ-Methoxycarbonylmethyltetronsäuren bzw. deren Methylether sind aus der Arbeit von M.Jungkenn³⁴ folgende Regelmäßigkeiten bekannt:

- Die NMR-Signale der Vinylprotonen am Ring und in der Seitenkette der E-Form sind gegenüber denen der Z-Form tieffeldverschoben. Dies ist so zu verstehen, daß bei der E-Form das Vinylproton am Ring im Anisotropiekegel der Ester-carbonylgruppe liegt, während das Seitenkettenproton nicht mehr dem Einfluß der Hydroxy- bzw. Alkoxygruppe am Ring unterliegt.

- Wie bei cis-cis-Butadienen³⁵ koppeln im NMR-Spektrum die Vinylprotonen der E-Form miteinander, die Z-Form zeigt keine Aufspaltung der NMR-Signale.

- Das UV-Maximum der E-Form findet sich bei etwas kürzerer Wellenlänge als das der Z-Form.

Jungkenn ließ zwar die NMR-Spektren in d₆-Aceton messen, nach Erfahrungen unseren Erfahrungen³⁶ ist aber der Unterschied zu in Deuteriochloroform aufgenommenen Spektren unbedeutend.

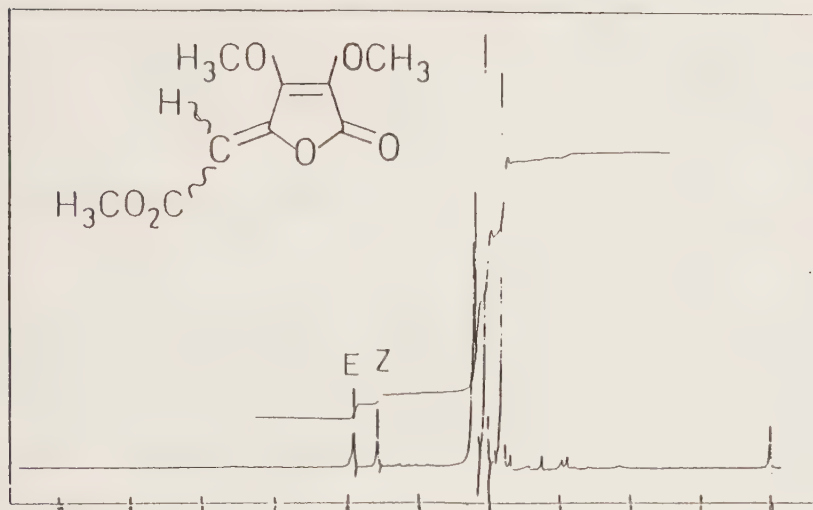


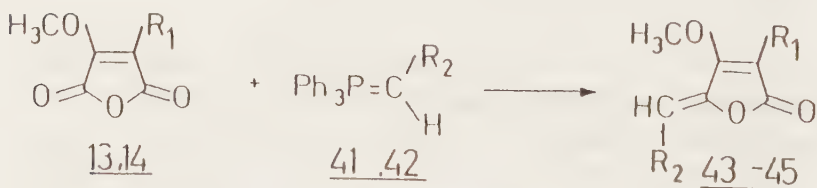
Abb.8: ¹H-NMR-Spektrum von E/Z-43a in CDCl₃

Beim Erhitzen des Anhydrids 14 mit den Phosphoranen 41a bzw. 41b isoliert man jeweils ein sterisch einheitliches Hauptprodukt, 43a bzw. 43b, das aus Methanol auskristallisiert. Im ersten Fall enthält, wie das Dünnschichtchromatogramm zeigt, die Mutterlauge das Stereoisomere von 43a. Es konnte wegen seiner schlechten Kristallisationsfähigkeit nur als Gemisch mit 43a erhalten werden. Im NMR-Spektrum dieses Gemisches (s. Abb.8) sind die Signale zweier Vinylprotonen bei $\delta=5,90$ bzw. $5,57$ zu sehen, wobei letzteres auf das Hauptprodukt im Gemisch zurückgeht. Diesem konnte nach den obengenannten "Regeln" die Z-Struktur zugeordnet werden.

Die NMR-Spektren der reinen Verbindungen 43a bzw. 43b unterscheiden sich nur im Signal der Esteralkoxygruppe (Singulett bei $\delta=3,80$ bzw. $1,54$) und sind ansonsten deckungsgleich: ein Vinylproton bei $\delta=5,57$, Methoxygruppen bei $\delta=4,20$ und $4,02$. Demnach kommt auch 43b die Z-Struktur zu.

Beide Verbindungen weisen im IR-Spektrum eine Bande bei 1780 cm^{-1} auf, die für Alkyldientetronsäurederivate typisch ist. Im UV-Spektrum liegt bei 43a und 43b das Hauptmaximum jeweils bei 263 nm .

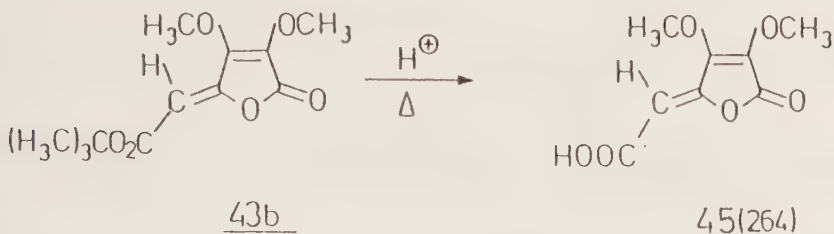
Verbindung	Anhydrid	Phosphoran	R1	R2	$\lambda_{\max}(\text{nm})$
<u>43a(Z)</u>	<u>14</u>	<u>41a</u>	OCH_3	COOCH_3	263
<u>43b(Z)</u>	<u>14</u>	<u>41b</u>	OCH_3	$\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$	263
<u>44</u>	<u>13</u>	<u>42</u>	H	COCH_3	272
<u>45</u>	<u>14</u>	<u>42</u>	OCH_3	COCH_3	270



Durch Erhitzen von 13 bzw. 14 mit 42 erhält man die Tetronsäurederivate 44 und 45. Beide fallen sterisch einheitlich an. 44 zeigt im NMR-Spektrum Signale von zwei Vinylprotonen bei $\delta=5,83$ und $5,50$ und zwei Methylgruppen bei $\delta=4,10$ und $2,55$ entsprechend der Methoxy- und der Acetylgruppe. Das NMR-Spektrum von 45 enthält Signale eines Vinylprotons bei $\delta=5,77$, zweier Methoxygruppen bei $\delta=4,25$ und $4,13$ und den Peak der Acetylgruppe bei $\delta=2,53$. Im IR-Spektrum liegt die Lactoncarbonylbande jeweils bei 1790cm^{-1} . 44 und 45 konnten sterisch nicht zugeordnet werden, da nur eines der Isomeren isoliert wurde.

Der t-Butylester der Verbindung 43b kann durch Erhitzen unter Säurekatalyse leicht gespalten werden. Wir erhielten in guter Ausbeute die Carbonsäure 46.

Im IR-Spektrum zeigt 46 die für Säuren typische breite Bande bei 3500-2600cm⁻¹. Die Lage des Vinylprotons im NMR-Spektrum bei $\delta=5,48$ deutet darauf hin, daß die Z-Konfiguration bei der Umsetzung erhalten bleibt.



13 wurde auch mit dem Phosphoran 47 umgesetzt. Die CH-Acidität der Methylgruppe sollte eventuell in Folgereaktionen ausgenutzt werden. Das erhaltene Isomerengemisch zeigt im NMR-Spektrum die Signale dreier Vinylprotonen bei $\delta=7,40$, 5,43 und 5,33, die drei verschiedenen Produkten zuzuschreiben sind. In diesem Fall verläuft die Reaktion also nicht regioselektiv.

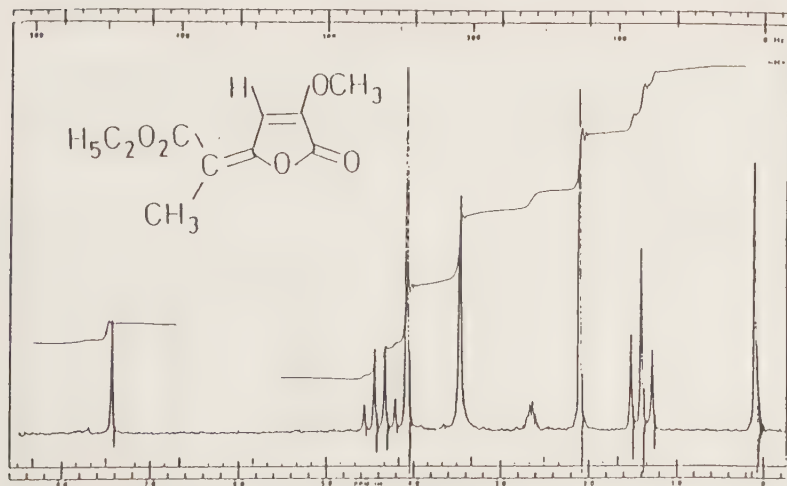


Abb.9: ¹H-NMR-Spektrum von 48 in d₆-DMSO

Chromatographisch gelingt die Trennung des Gemischs in eine reine Verbindung und ein E,Z-Isomerenpaar. Ein Proton der einheitlichen Verbindung verursacht das NMR-Signal bei $\delta=7,40$ (s.Abb.9). Dies ist ein Hinweis auf eine " α -Tetrone"-Struktur 48, bei der das Proton am Ring durch die Konjugation mit der Lactoncarbonylgruppe entschirmt ist. Im IR-Spektrum sieht man eine spitze Bande bei 3160cm^{-1} , die dem Ringproton zuzuordnen ist sowie eine Carbonylschwingung bei 1795cm^{-1} . Die sterischen Verhältnisse konnten nicht sicher geklärt werden. Im Vergleich mit dem später synthetisierten Schwefelanalogen 106 zeigt das Vinylproton eine Tieffeldverschiebung von etwa 1,1 ppm. Daher liegt vermutlich 48 als E-, 106 als Z-Verbindung vor.

Das verbleibende Gemisch besteht demnach aus den E- und Z-Alkylidene-tetroneäthern 49, nach dem NMR-Spektrum (s.Abb. 10) im Verhältnis 1:2. Die Zuordnung erfolgte dabei wieder nach Jungkenn mit Hilfe der chemischen Verschiebung des Vinylprotons am Ring. Im IR-Spektrum zeigt die Substanz eine doppelte Bande bei 3120 und 3140cm^{-1} , die den Vinylprotonen der Isomeren zuzuordnen ist sowie eine Carbonylschwingung bei 1790cm^{-1} .

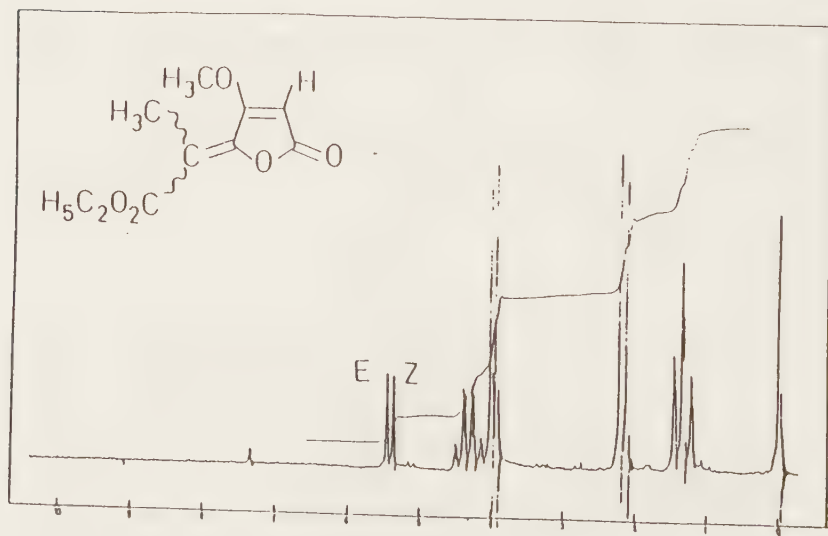
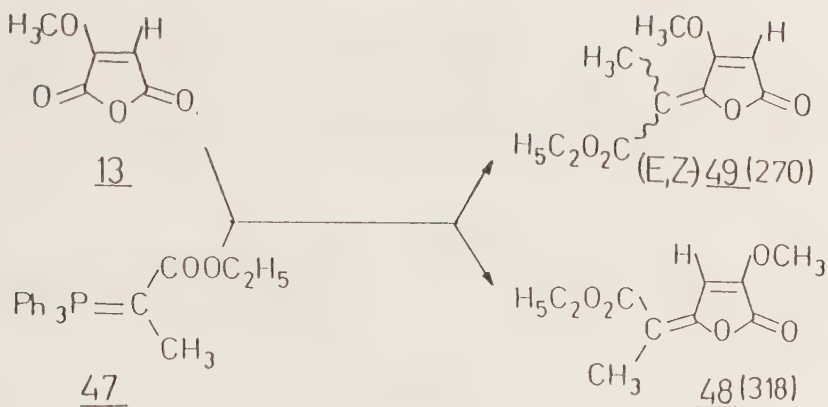
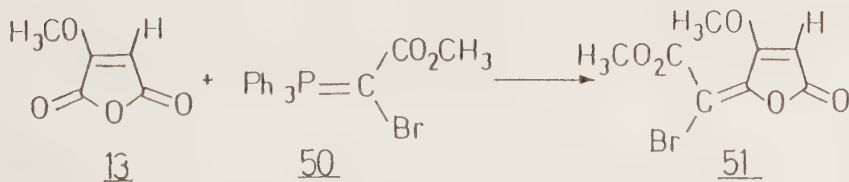


Abb.10: ^1H -NMR-Spektrum von 49 in CDCl_3



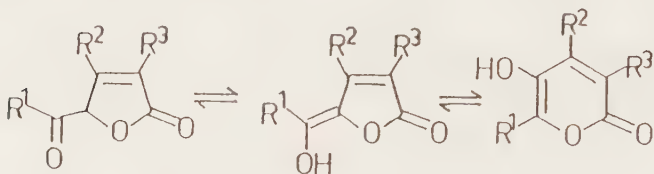
Die schlechte Stereoselektivität der Reaktion liegt vermutlich an dem relativ geringen Größenunterschied der Reste, die geringe Regioselektivität an der durch Alkylsubstitution erhöhten Reaktivität des Phosphorans. Dieser Argumentation scheint entgegenzustehen, daß bei später beschriebenen Umsetzungen von 13 zwar noch reaktivere Ylide bei guter Regioselektivität umgesetzt wurden; die Reaktionsbedingungen sind jedoch nicht vergleichbar. Wegen der Schwierigkeit der Isomerentrennung bei 49 verzichteten wir auf Folgereaktionen.

13 reagiert auch mit dem bromierten Phosphoran 50. Dabei wird die von C.Koser¹⁷ beschriebene Verbindung 51 auf anderem Weg erhalten. Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturwerten überein. Das E-Isomere, die offenbar sterisch ungünstigere Verbindung, wurde nicht isoliert.



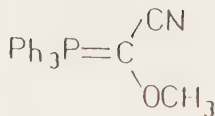
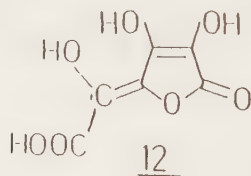
4.2. Acyltetronsäurederivate

Ein Anliegen dieser Arbeit war es, das Verhalten von 5-Acyltetronsäurederivaten zu untersuchen. Verbindungen dieses Typs können im Prinzip folgendem Gleichgewicht unterliegen, das eine Ringweiterung einschließt:

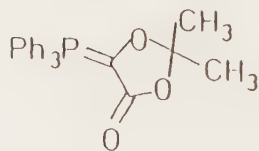


Nach K.Dandl ist der Enolisierungsgrad von Acyltetronsäuren stark Lösungsmittelabhängig³⁷. Dihydrocinnamoyltetronsäureether ist unter geeigneten Bedingungen einer Ringweiterung zugänglich.

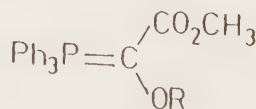
In diesem Zusammenhang sollten die Strukturen einiger der seinerzeit von K.Heyns und Mitarbeitern¹⁰ synthetisierten Derivate der Verbindung 12, durch Herstellung dieser Verbindungen oder ihrer Isomeren per Wittigreaktion, zweifelsfrei als Fünf- oder Sechsring festgelegt werden.



52



53

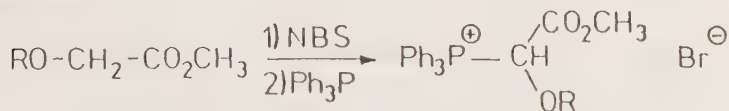


54: R = CH₃

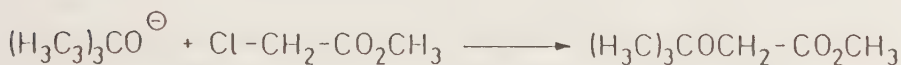
55: R = C(CH₃)₃

Zu diesem Zweck setzten wir die Anhydride 13 und 14 jeweils mit den Phosphoranen 52-55 um. 52 und 54 sind literaturbekannt^{38,39}. 53 und 55 wurden durch Deprotonierung des entsprechenden Phosphoniumsalzes hergestellt und ohne Isolierung mit dem jeweiligen Anhydrid umgesetzt.

Die Phosphoniumsalze sind auf folgendem Weg aus Essigsäurederivaten zugänglich:

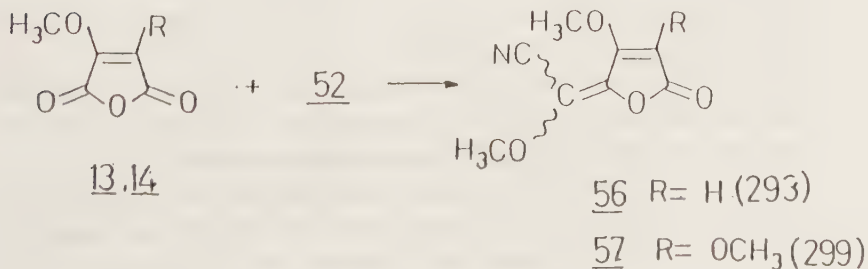


Es gelang leider nicht, eine befriedigende Synthese für Methyl-tert.-butoxyacetat zu finden. Ester der tert.-Butoxyessigsäure werden zwar gelegentlich in der Literatur erwähnt⁴⁰, es ist aber unseres Wissens kein günstiges Herstellungsverfahren bekannt.



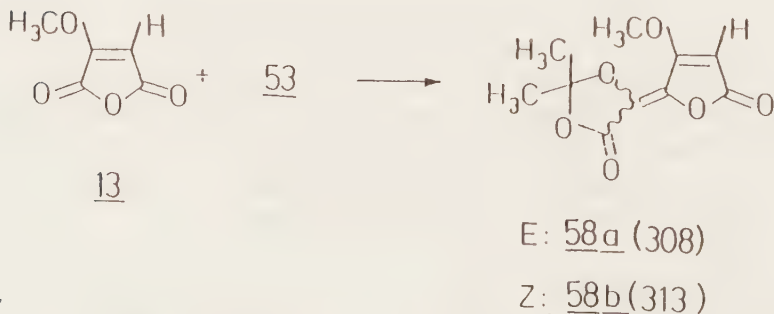
Wir erhielten den tert.-Butoxyessigsäuremethylester in schlechter Ausbeute durch Umsetzung von Kalium-tert.-butylat mit Chloressigsäure.

Die Reaktion von 13 und 14 mit dem Ylid 52 in siedendem Dioxan führt jeweils zum erwarteten Tetronsäurederivat 56 bzw. 57. Beide kristallisieren schlecht und können daher nur in mäßiger Ausbeute erhalten werden. Sie werden als sterisch einheitliche Verbindungen isoliert. Daher konnte nicht geklärt werden, ob die (vermutlich stabilere) Z-Form oder die E-Form entsteht.



Die Signale der Methoxygruppen von 56 erscheinen im NMR-Spektrum bei $\delta=4,07$ und $4,00$, das Vinylproton tritt bei $\delta=5,42$ in Resonanz. 57 zeigt im NMR-Spektrum die Methoxylpeaks bei $\delta=4,26$, $4,03$ und $3,92$. Im IR-Spektrum tritt jeweils die für Nitrile typische Bande bei ca. 2220cm^{-1} auf. Die selektive weitere Umsetzung der Nitrilfunktion zum Ester mit konz. Salzsäure in Methanol gelang bei 56 und 57 nicht.

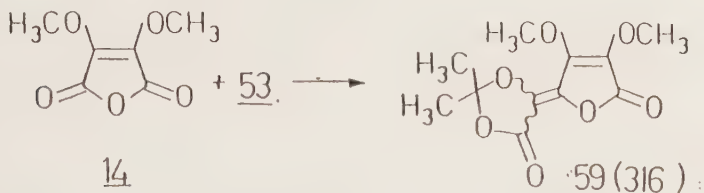
53 reagiert mit den Anhydriden bereits bei Raumtemperatur. Bei Umsetzung mit 13 wird die Verbindung 58 isoliert. Sie liegt als Gemisch von zwei Stereoisomeren 58a und 58b im Verhältnis 3:1 vor, die leicht chromatographisch getrennt werden können. Beide zeigen im IR-Spektrum eine Carbonylbande bei knapp 1800cm^{-1} , die für Dioxolanonderivate typisch ist und eine weitere Schwingung bei etwas niedrigerer Wellenzahl, die dem Vinyl-lactonring zugeordnet werden kann. Die NMR-Spektren sind fast deckungsgleich. Diese Ähnlichkeit der Spektren läßt den Schluß zu, daß nur Stereoisomere, nicht Regioisomere vorliegen. Im UV-Spektrum unterscheiden sich die beiden Verbindungen: Das Hauptmaximum von 58b ist gegenüber 58a um 5nm bathochrom verschoben. Bei bereits beschriebenen Isomerenpaaren (s. Seite 22) absorbiert das der Z-Konfiguration entsprechende Isomer bei etwas größerer Wellenlänge. Daher ordneten wir 58b, dem Nebenprodukt, diese Konfiguration zu.



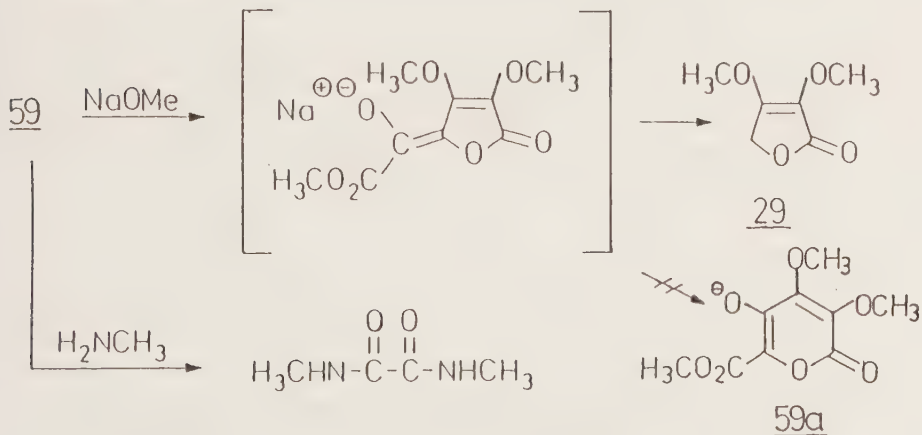
Umsetzung von 14 und 53 liefert 59. Dieses ist sterisch einheitlich. Auch hier kann man dem IR-Spektrum entnehmen, daß beide Ringe intakt sind. Eine Entscheidung über die sterischen Verhältnisse ist bei 59 nicht möglich.

Wir nahmen an, daß durch selektive Aufspaltung des Dioxolanonrings eine Vielzahl von Folgereaktionen möglich seien. Wir setzten 59 zunächst mit Natriummethylat um, um möglicherweise anschließend eine Umlagerung des Primär-

produkts zum isomeren Sechsring 59a herbeizuführen. Als einziges isoliertes Produkt wurde jedoch nach Ansäuern das bekannte Lacton 29 erhalten.

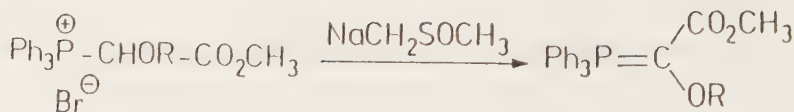


Offensichtlich erleidet das Primärprodukt unter den Reaktionsbedingungen eine Säurespaltung. Auch mit anderen Nucleophilen scheint die Reaktion ähnlich zu verlaufen. So wurde mit Methylamin N,N'-Dimethyloxamid, das Seitenkettenfragment, isoliert.



Da auch mit 58 nur negative Ergebnisse erzielt wurden, mußten die erwünschten Acyltetronsäurederivate also auf andere Weise hergestellt werden.

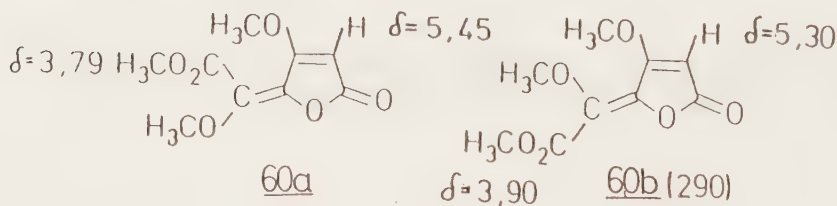
Die Phosphorane 54 und 55, die zu diesem Zweck eingesetzt wurden, lassen sich nicht wie 53 mit einer Aminbase aus dem Phosphoniumsalz freisetzen. Dazu sind starke Basen wie z.B. Kalium-tert.-butylat notwendig. Wir wählten die Umsetzung mit Dimethylsulfoxid-Anion in DMSO. Nach Zugabe der Anhydride tritt bei Raumtemperatur Reaktion ein. Bei der Umsetzung von 13 mit 54 werden die beiden Stereoisomeren 60 im Verhältnis 1:1 erhalten. Es gelang nur, eines der beiden, 60b, rein zu erhalten.



54 R = CH₃

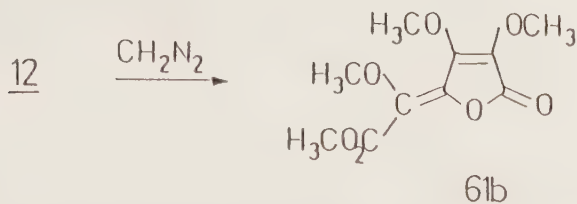
55 R = C(CH₃)

Bei 60a erscheint im Vergleich zu seinem Isomeren das Vinylproton am Ring im NMR-Spektrum um etwa 0,2 ppm tieffeldverschoben. Das heißt, daß die Estergruppe bei 60a dieses Proton beeinflusst. Daher kommt 60a die Z-, 60b die E-Konfiguration zu. Interessanterweise ist das Singulett des Methylesters im NMR-Spektrum des E-Isomeren gegenüber dem Z-Isomeren um ca. 0,1 ppm tieffeldverschoben.

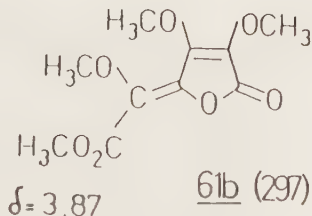
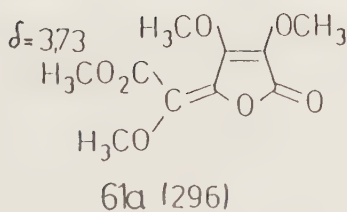
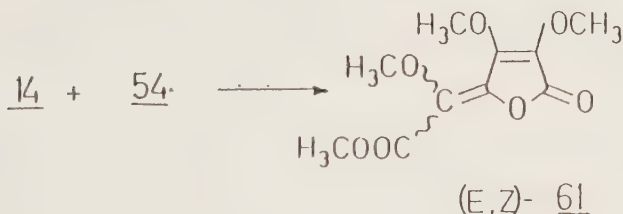


Besonders interessierte uns die Reaktion von 14 mit 54, da das erwartete Produkt bereits beschrieben ist¹⁰. Die Autoren erhielten 61b durch Methylierung von 12 mit Diazomethan. Wir erhielten aus 14 und 54 ein Gemisch zweier Isomere 61 im Verhältnis 4:1, die chromatographisch getrennt wurden. 61b, das Nebenprodukt der Reaktion, entsprach in Schmelzpunkt und NMR-Spektrum der bereits bekannten Substanz. Im IR-Spektrum zeigt 61a Carbonylbanden bei 1775 cm⁻¹ (Vinylacton) und 1710 cm⁻¹ (Ester). Bei dem Isomeren 61b ist die Lactonbande auf 1760, die Estercarbonylbande auf 1720 cm⁻¹ verschoben. Im NMR-Spektrum ist bei 61b der Methoxypeak des Esters gegenüber 61a um 0,14 ppm ($\delta=3,87$ gegenüber $\delta=3,73$) tieffeldverschoben. Die UV-Maxima beider Verbindungen unterscheiden sich nur

um 1nm. So muß die Zuordnung anhand der chemischen Verschiebung der Estermethoxygruppe erfolgen.



In Analogie zu den Isomeren 60 ordneten wir 61a die Z-, 61b die E-Konfiguration zu. Damit ist bewiesen, daß die von K.Heyns vorgenommene Zuordnung der Struktur 12 richtig ist.

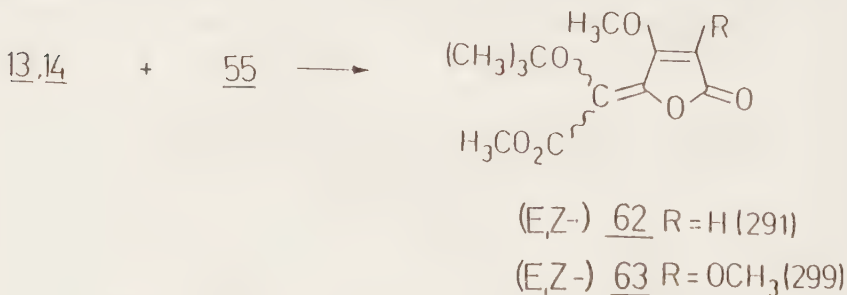


Um zu Acyltetronsäureethern zu gelangen, wählten wir den Umweg über die t-Butoxyverbindungen 62 und 63. Auch 55 setzt sich glatt mit 13 bzw. 14 um. In guter Ausbeute kann man 62 bzw. 63 als farblose Öle isolieren. Nach Massenspektrum und Elementaranalyse haben sie jeweils die erwartete Summenformel. In den IR- und UV-Spektren unterscheiden sich beide Produkte von 61 bzw. 60 nicht wesentlich. Nach den NMR-Spektren sind 62 und 63 Isomerengemische.

62 wird als 2:1-Mischung der Isomeren 62a und 62b erhalten. Der Ersatz einer Methoxy- durch eine tert.-Butoxygruppe beeinflußt die chemische Verschie-

bung der übrigen Protonen kaum. Durch Vergleich der Vinylprotonensignale in den NMR-Spektren beider Isomere kann man wie bei 60 die Strukturen zuordnen. Das sterisch vermutlich weniger gehinderte Z-Isomer 62a ist demnach das Hauptprodukt. Die Reindarstellung von 62a gelingt durch fraktionierte Kristallisation aus Diisopropylether bei tiefer Temperatur. Für die weitere Umsetzung wurde das Isomerengemisch eingesetzt.

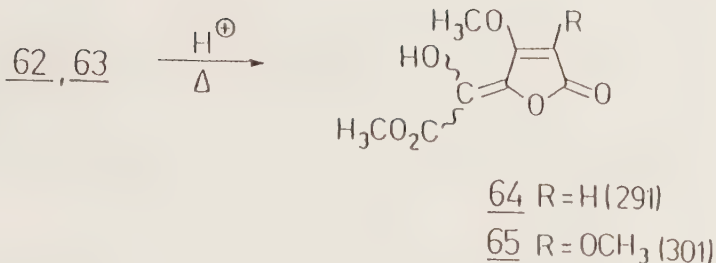
Bei 63 dominiert ein Isomer sehr stark, das Verhältnis 63a zu 63b ist nach dem NMR-Spektrum etwa 9:1. Im NMR-Spektrum des Hauptprodukts 63a fehlt gegenüber 61a eine Methoxygruppe bei $\delta=3,89$, anstelle derer das Singulett der tert.-Butylgruppe bei $\delta=1,58$ erscheint. Da der Peak des Esters von 63a bei $\delta=3,76$ liegt, kommt 63a in Analogie zu 61a die Z-Struktur zu. Die Isomeren wurden nicht getrennt.



Nach kurzem Erhitzen von 62 bzw. 63 in Toluol unter Säurekatalyse sind die Ausgangssubstanzen verschwunden. Die Produkte 65 und 64 kristallisieren als farblose Nadeln aus. Sie ergeben eine braune Eisen(III)-chlorid-Reaktion. Im NMR-Spektrum ist jeweils das Singulett der tert.-Butylgruppe verschwunden. Auch Massenspektrum und Analyse bestätigen den erwarteten Reaktionsverlauf. Falls Acyltetrensäuren vorlägen, müßte in den NMR-Spektren jeweils das Signal eines Methinprotons zu sehen sein, das etwa bei $\delta=5,3$ zu erwarten wäre. Solche Signale treten nicht auf. Die neuen Verbindungen sind also im Gegensatz zu den bekannten Benzoyltetrensäuren in DMSO vollständig enolisiert.

Durch Methylierung von 65 mit Diazomethan wird ein Gemisch von 61a und 61b erhalten.

65 und 64 liegen nicht sterisch einheitlich vor. Zunächst enthält das Isomerengemisch 65 bzw. 64 nach dem NMR-Spektrum in CDCl_3 zwei Komponenten im gleichen Verhältnis, wie sie bei der Herstellung von 63 bzw. 62 anfallen. Bei längerem Erhitzen in Toluol kehrt sich allmählich das Verhältnis um.



Nach 24h liegt z.B. das Isomerengemisch 65 im Verhältnis 1:1 vor. Die geringe Umwandlungsgeschwindigkeit an der enolischen Doppelbindung überrascht. Die besondere Stabilität der Enolform, die sich darin ausdrückt, könnte durch die Möglichkeit der Chelatisierung mit der benachbarten Estergruppe bedingt sein. Dafür spricht, daß in den IR-Spektren von 64 bzw. 65 die Estercarbonylschwingungen gegenüber 61 bzw. 60 um ca. 40 Einheiten zu kleineren Wellenzahlen verschoben sind. Die UV-Maxima von 64 bzw. 65 unterscheiden sich jedoch kaum von denen der alkylierten Verbindungen. Das könnte eine Eigenheit von α -Ketoestern bzw. deren Enolethern sein; bei β -Ketoestern führt die Enoletherbildung zur hypsochromen Verschiebung der UV-Maxima.

Daß beim längeren Erhitzen zunehmend das Isomer entsteht, das dem instabileren Isomer von 62 bzw. 63 entspricht, stützt die obige Deutung der sterischen Verhältnisse.

Das Fehlen dieser "UV-Verschiebung" läßt aber die Folgerung zu, daß Umlagerungsprodukte mit Sechsringstruktur beim Erhitzen mit p-Toluolsulfonsäure in Toluol nicht entstehen, denn es würde sich um β -Ketoester handeln.

4.3. Cyclopentendione durch Umlagerung

Es ist lange bekannt, daß 5-Alkylidentetronsäureether, die in der Seitenkette eine aktivierende Gruppe enthalten, mit Basen in Cyclopentendionderivate übergehen. Diese Reaktion war für uns von Interesse, weil aus dieser Stoffklasse einige Naturstoffe bekannt sind. Reizvoll war auch ein Vergleich der Reaktion zwischen analogen Tetron- und Thiatetronsäureethern (s. Seite 76ff).

Bei 43a geht die Umlagerung unter Einfluß von Natriummethylat sehr leicht vonstatten, es entsteht 66. Im IR-Spektrum von 66 ist die Lactonbande verschwunden, stattdessen treten nur noch Carbonylschwingungen bei 1760, 1730 und 1690 cm^{-1} auf.

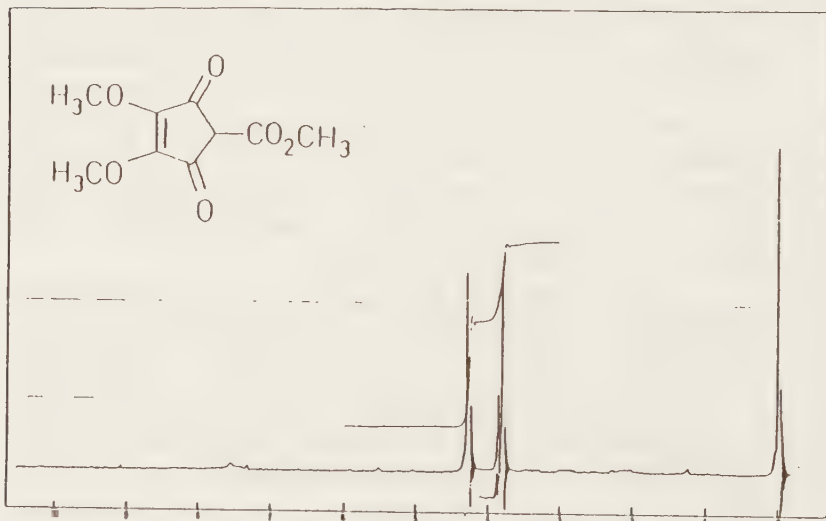
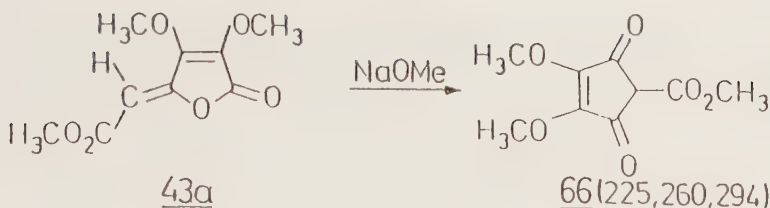
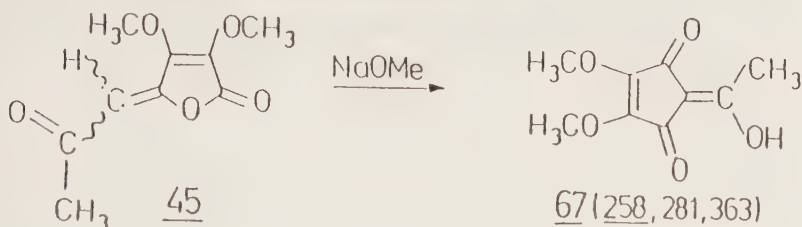


Abb.11: ^1H -NMR-Spektrum von 66 in CDCl_3

Es ist keine Hydroxylbande sichtbar. 66 zeigt zwar mit Eisen(III)-chlorid eine braune Färbung, ist in Lösung, wie das NMR-Spektrum (s.Abb.11) zeigt, aber kaum enolisiert. Das NMR-Spektrum von 66 zeigt die Signale eines austauschbaren Methinprotons bei $\delta=3,86$ und des Methylesters bei 3,80. Die Signale der Methoxygruppen fallen bei $\delta=4,27$ zusammen.

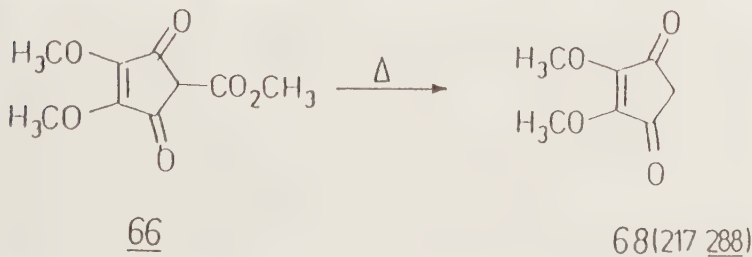


Der geringe Enolisierungsgrad dürfte durch den antiaromatischen Charakter der Cyclopentadienonform bedingt sein.



Noch leichter geht die Umlagerung von 45 zum Cyclopentendion 67. Wie sich jetzt zeigte, entsteht der Carbocyclus auch in geringer Menge als Nebenprodukt der Herstellung von 45.

Im NMR-Spektrum von 67 erscheinen die Peaks der Methoxygruppen bei $\delta=4,22$ und $4,18$, das Signal der Acetylgruppe erscheint bei $\delta=2,36$. Das Signal des austauschbaren Protons liegt im Offset. Die UV-Maxima von 67 sind gegenüber denen von 66 jeweils bathochrom verschoben. Das erklärt sich aus dem Vorliegen eines stabilen Sechsringchelats bei 67, denn im Gegensatz zu 66 liegt 67 vollständig als Enol vor. Wegen der besonderen Instabilität der Cyclopentadienonform dürfte die Oxogruppe der Seitenkette enolisiert sein.



Durch Erhitzen von 66 in feuchtem Essigester wird der Ester verseift und decarboxyliert. Man isoliert als Produkt 68 in Form farbloser Kristalle. 68 zeigt im NMR-Spektrum nur zwei Singulets bei $\delta=4,25$ und $2,90$ im Verhältnis 3:1, ist also wie 66 kaum enolisiert. Dennoch ergibt 68 mit Eisen(III)-chlorid eine gelbbraune Färbung.

Anders als bei 43 und 45 verläuft die Umsetzung bei 44. Mit Natriumethylat in Methanol bei Raumtemperatur entsteht ein farbloses Öl, das sich nach Analyse und Spektren als Addukt von 44 und Methanol erwies.

Im NMR-Spektrum (s.Abb.12) sieht man zwei Signale von Methoxygruppen bei $\delta=3,70$ und $3,31$, je ein Singulett eines Vinylprotons ($\delta=5,62$), einer Methylengruppe ($\delta=2,98$) und einer Methylgruppe ($\delta=2,33$). Die Reaktion liefert in diesem Fall demnach den offenkettigen Ester 69. Nach dem NMR-Spektrum liegt 69 in Chloroform nicht enolisiert vor, obwohl eine braune Eisen(III)-chlorid-Reaktion zu beobachten ist.

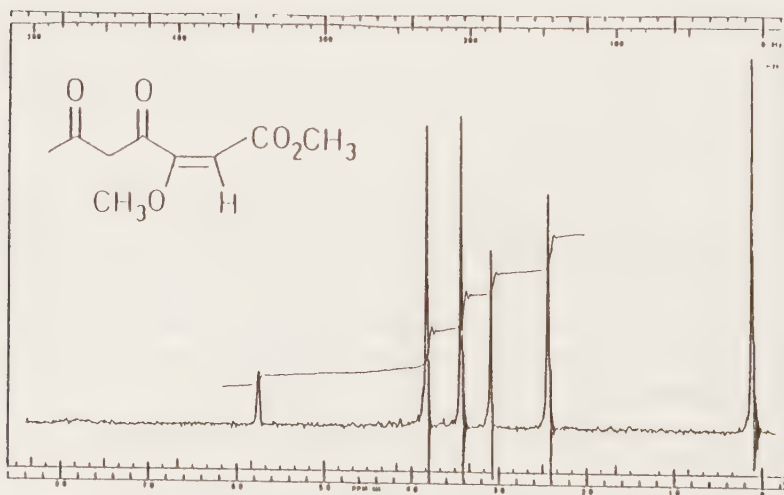
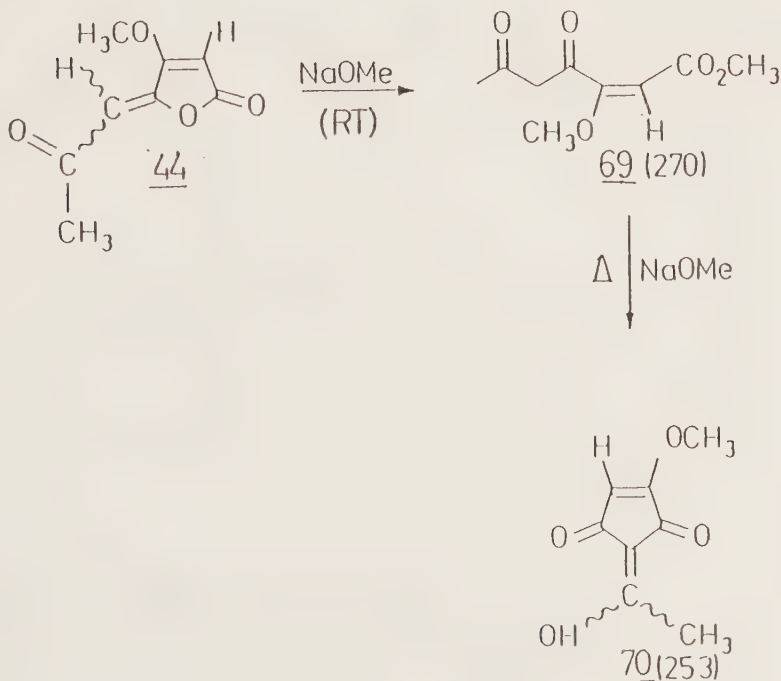


Abb.12: ^1H -NMR-Spektrum von 69 in CDCl_3

Eine analoge Beobachtung wurde bereits früher in der Literatur¹² mitgeteilt. Die Autoren nahmen als Grund für das Ausbleiben des erneuten Ringschlusses an, es finde nach der Ringöffnung Umlagerung zum Z-Isomer statt. Dieses kann natürlich nicht mehr cyclisieren.

Durch längeres Erhitzen von 44 in Natriummethylatlösung gelingt der Ringschluß zu 70 allerdings doch. Das widerlegt die früher entwickelte Theorie nicht. Es könnte, falls Isomerisierung eintritt, durch Ringschluß die E-Form jeweils aus dem Gleichgewicht entfernt werden.

Wir wollten die offenkettige Verbindung 69 mit DMFA umsetzen, um anschließend nach Amin austausch den Ring zum Azepinderivat 71a zu schließen (s. Schema S.41).



Tatsächlich konnten wir nach längerem Rühren mit DMFA in Ethanol in mäßiger Ausbeute ein Kondensationsprodukt in Form von orangefarbenen Nadeln isolieren. Dieses Reaktionsprodukt ist nach Masse und Analyse die erwartete Dimethylaminomethylenverbindung von 49. Im NMR-Spektrum (s. Abb. 13) ist das Signal für die Protonen der Methylengruppe bei $\delta=2,93$ aber noch erhalten. Stattdessen ist das Signal der Methylgruppe verschwunden. Das Spektrum zeigt zwei benachbarte Vinylprotonen deren Kopplungskonstante von 14 Hz auf eine E-Konfiguration hinweist.

Das Signal der N-Methylgruppen erscheint bei Raumtemperatur verschwommen, da bei vinylogenen Amiden eine Rotationshemmung um die C-N-Bindung besteht. Die Umsetzung führt also unerwarteterweise zu **71**. Daß die Reaktion offenbar an der weniger aciden Stelle des Moleküls stattfindet, könnte durch die größere sterische Hinderung der 5-Position durch die Estergruppe erklärt werden.

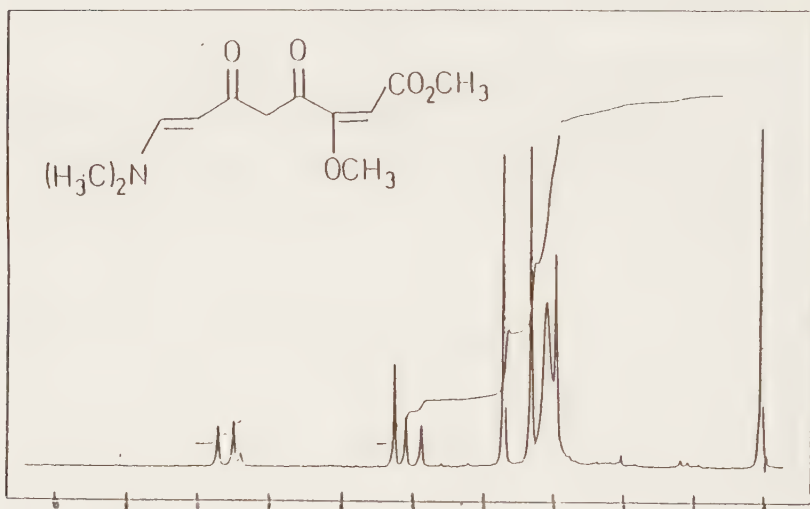
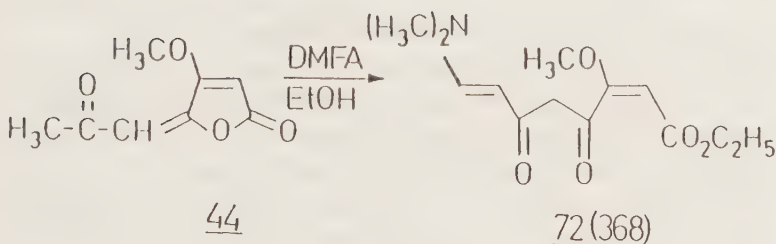


Abb. 13: ^1H -NMR-Spektrum von **71** in CDCl_3

Auch **71** ist in Lösung trotz einer intensiv dunkelgrünen Eisen(III)-chlorid-Reaktion nicht nennenswert enolisiert. Im UV-Spektrum zeigt das Maximum die wegen der verlängerten Konjugation und der Einführung eines Donors zu erwartende bathochrome Verschiebung.

Mit primären Aminen reagiert **71** rasch, aber der mögliche Ringschluß zu einem eindeutigen Produkt tritt nicht ein. Es entstehen ölige Produkte, die beim Besprühen der DC mit Eisen(III)-chlorid Färbungen geben. Keines von ihnen konnte rein isoliert werden.

Durch Reaktion von **44** mit DMFA in Ethanol erhält man den zu **71** analogen Ethylester **72**. DMFA katalysiert vermutlich zunächst die Ringöffnung. Anschließend findet dann die gleiche Reaktion wie mit **69** statt. Die Spektren und sonstigen Eigenschaften von **72** ähneln stark denen seines Analogen.



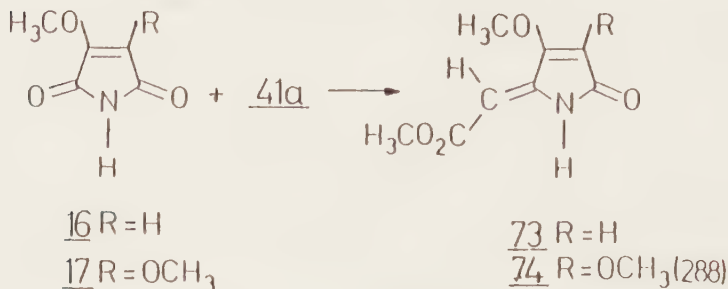
5. Wittigreaktion von Imiden

5.1. Alkylidentetransäurederivate

Die Wittigreaktion von Imiden ist im Prinzip bekannt⁴¹. Im allgemeinen sind hohe Reaktionstemperaturen nötig. Meist werden nur schlechte bis mäßige Ausbeuten an einseitig und/oder beidseitig olefiniertem Produkt erhalten. Auch die Imide **16** und **17** reagierten mit den verwendeten Phosphoranen erst bei Temperaturen über 140°C und lieferten Alkylidenverbindungen nur in schlechten Ausbeuten.

Setzt man **16** mit **41a** um, so ist bei Einsatz von äquivalenten Mengen wegen der Thermolabilität des Phosphorans stets noch Ausgangssubstanz vorhanden. Eine vollständige Umsetzung läßt sich in Gegenwart eines doppelten Überschusses an Phosphoran erzielen. Als Produkt wird der bereits bekannte⁴² Tetramsäureether

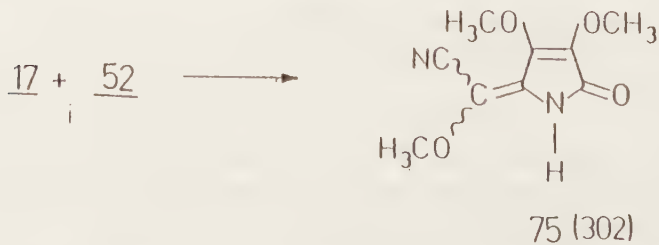
73 erhalten. Die Reaktion verläuft also mit der erwarteten Regioselektivität. 73 wird die durch Chelatisierungsmöglichkeit begünstigte Z-Konfiguration zugeschrieben. Ein positiver Hinweis darauf ist auch das Fehlen einer long-range-Kopplung der Vinylprotonen im NMR. Das Vinylproton am Ring koppelt nur mit dem N1H-Proton.



Analog reagiert 17 mit 41a zu 74, das wegen der Ähnlichkeit der Spektren mit denen von 73 ebenfalls als Z-Isomer vorliegen dürfte.

Da eine Verbindung ähnlicher Struktur, nämlich 75, bereits in der Literatur beschrieben ist¹⁰, haben wir versucht, diese Substanz durch Wittigreaktion herzustellen. Die beschriebene Verbindung wurde aus dem Amid durch Wasserabspaltung hergestellt und für dieses Amid die E-Konfiguration angegeben¹⁰.

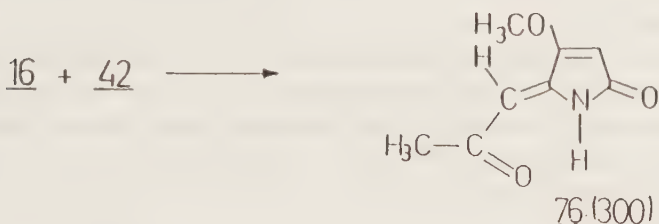
Bei der Reaktion von 17 mit 52 entsteht in geringer Ausbeute eine Verbindung, die auf der DC durch eine fahlgrüne Fluoreszenz auffällt. Sie entspricht nach Massenspektrum und Analyse der erwarteten Struktur 75.



Im IR-Spektrum zeigt sie eine Nitrilbande bei 2205cm⁻¹. Im Schmelzpunkt stimmt 75 mit der beschriebenen Verbindung überein, nicht jedoch hinsichtlich der Löslichkeit in heißem Cyclohexan. Da weitere, insbesondere spektrale, Daten in der Literatur nicht angegeben sind, kann zur Identität von 75 und der bekann-

ten Verbindung nichts gesagt werden. Auch die Frage der Konfiguration muß offenbleiben; man kann nicht davon ausgehen, daß die lineare Nitrilgruppe in gleichem Maße wie die Estergruppe zur Chelatisierung befähigt ist.

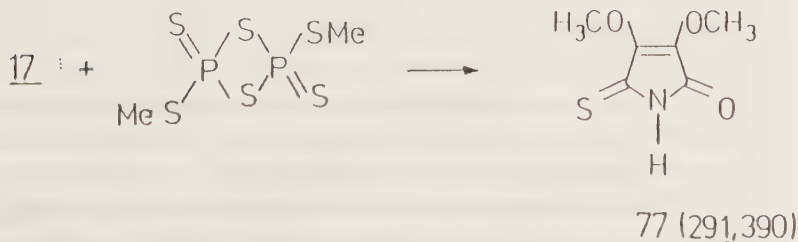
Mit dem weniger reaktiven Wittigreagenz 42 verlaufen die Umsetzungen noch träger. Erst nach mehrstündigem Erhitzen von 16 mit 42 in Xylol ist die Ausgangssubstanz verschwunden.



Das Olefinierungsprodukt 76 kann nur in mäßiger Ausbeute chromatographisch isoliert werden. Die Vinylprotonen zeigen keine long-range-Kopplung, so daß auch hier die chelatbildende Z-Form vorliegen dürfte.

Bei weiteren Versuchen mit reaktiveren Phosphoranen trat bei den nötigen hohen Reaktionstemperaturen stets Zersetzung der Wittig-Reagenzien ein. Wegen der Schwierigkeit der Trennungen konnte in keinem Fall ein Olefinierungsprodukt isoliert werden.

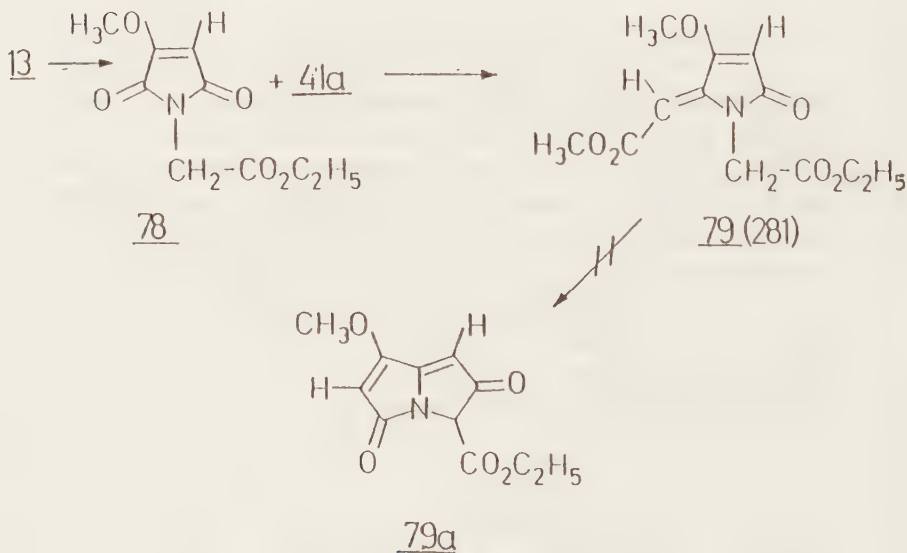
Um die Reaktivität von 17 möglicherweise zu steigern, sollte das entsprechende Thioimid hergestellt werden. Versuche dazu mit Lawesson-Reagenz mißlingen. Mit Davy's Reagenz⁴³ trat dann Umsetzung ein. Es konnte das in roten Nadeln kristallisierende Thioimid 77 isoliert werden.



Die Methoxygruppen von 77 sind nicht mehr äquivalent und erscheinen daher im NMR-Spektrum als nahe beieinanderliegende Singulets. Im IR-Spektrum ist die Imidbande bei 1790cm^{-1} verschwunden. Wegen der schlechten und zudem schwankenden Ausbeute wurde aber die Absicht von Umsetzungen mit 77 nicht weiter verfolgt.

Schließlich wurden die Versuche auch auf N-alkylierte Imide ausgedehnt, wenn auch hierbei kaum günstigere Ergebnisse als mit 16 und 17 zu erwarten waren.

Beim Erhitzen des aus 13 leicht zugänglichen 78⁴⁴ mit 41a in Xylol tritt Umsetzung ein. Es wird wieder in nur mäßiger Ausbeute ein Produkt mit der erwarteten Summenformel isoliert. Da im NMR-Spektrum keine long-range Kopplung der Vinylprotonen zu sehen ist, wie das für das E-Isomer zu erwarten wäre, dürfte die Z-Verbindung 79 vorliegen.



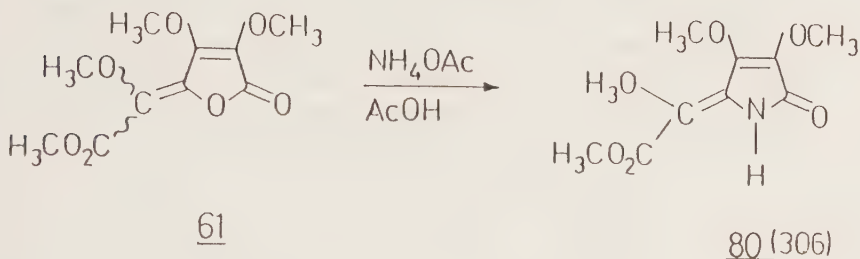
Daher bestand die Möglichkeit eines Ringschlusses zum Pyrrrolizinderivat 79a. Die Dieckmannkondensation gelang jedoch unter den angewandten Bedingungen (NaOMe/MeOH, KOtBu/TIIF, NaH/DMF) nicht.

Die bisher beschriebenen Wittigumsetzungen von Maleiminiden zusammenfassend, muß man die wenig befriedigende Ausbeute der Reaktionen festhalten. Wir haben daher geprüft, ob man nicht aus den in besserer Ausbeute erhältlichen Al-

kyldidentetransäuren durch Austausch des Ringsauerstoffs gegen Stickstoff besser zum Ziel kommt. Im Prinzip geht man auf beiden Wegen von Maleinsäureanhydriden aus, nur die Reihenfolge der Umsetzungen (Wittigreaktion und Amidbildung) wird vertauscht.

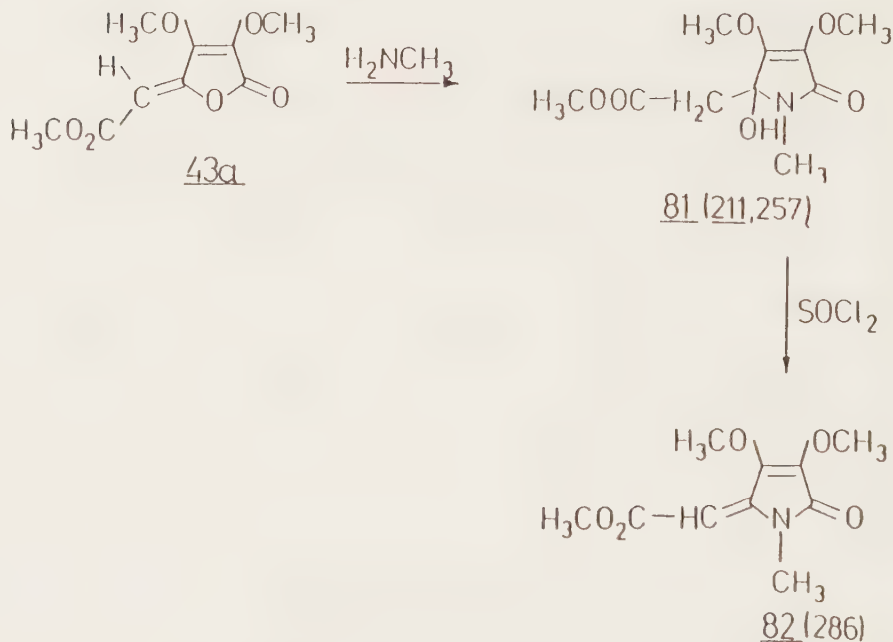
Im Prinzip ist die Umsetzung von Alkylidentetransäuren zu entsprechenden Tetramsäuren bekannt^{10,45}. Als Zwischenprodukte treten γ -Ketosäureamide auf.

Bei der Umsetzung von 61 mit Ammoniumacetat in Eisessig entsteht in mäßiger Ausbeute eine neue Verbindung. Nach der Summenformel ist tatsächlich formal O gegen NH ausgetauscht worden. Im IR-Spektrum ist die Carbonylbande von 1775cm^{-1} nach 1660cm^{-1} verschoben. Das Produkt muß also das Lactam 80 sein.



Ringöffnung zum Amid und Recyclisierung führen zum Produkt. Der zweite Schritt, die Dehydratisierung, ist offenbar säurekatalysiert. Ester und Enol-ether reagieren offensichtlich unter den angewandten Bedingungen nicht. Beim Stehenlassen von 43a in ethanolischer Methylaminlösung fällt in guter Ausbeute eine Verbindung an, die nach Massenspektrum und Analyse durch Addition von Methylamin entsteht. Es müßte sich bei dem Addukt um 81, das γ -Ketoamid in der cyclischen Form handeln. Im IR-Spektrum ist die Lactonbande von 1780cm^{-1} auf 1660cm^{-1} verschoben. Bei 3230cm^{-1} tritt eine OH- oder NH-Schwingung auf. Das UV-Hauptmaximum von 211nm (Nebenmaximum 257nm) weist darauf hin, daß die Konjugation unterbrochen ist. In Abwesenheit von Säure isoliert man also das Zwischenprodukt der Umsetzung. Durch Rühren von 81 in Thionylchlorid bei Raumtemperatur tritt Dehydratisierung zur Alkyldenverbindung 82 ein. Das UV-Hauptmaximum von 286nm zeigt, daß die durchgehende Konjugation wiederhergestellt ist. Eine Entscheidung über die Konfiguration an der neuen Doppelbindung ist nicht möglich. Das NMR-Spektrum der neuen Verbindung ähnelt aber - vor allem in der Lage des

Vinylprotons - sehr stark dem von 74, so daß vermutlich ebenfalls das Z-Isomer vorliegt. Zur eindeutigen Konfigurationszuordnung müßte man allerdings Versuche zur Isomerisierung anstellen, evtl. durch Belichten. Dies ist bisher aus Zeitgründen unterblieben.



Bei der analogen Umsetzung der Verbindung 44 mit Methylamin isolierten wir in guter Ausbeute ein Produkt, dessen Summenformel nicht der erwarteten Struktur entsprach. Es hat nach Massenspektrum und Analyse die Zusammensetzung $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$. Im IR-Spektrum ist keine Bande über 1650cm^{-1} zu sehen, das heißt, Lactonring und Ketogruppe sind verschwunden. Das UV-Spektrum zeigt im Vergleich zu 81 deutlich längerwellige Maxima bei 212, 282 und 307nm . Im NMR-Spektrum sind mehrere austauschbare Protonen zu sehen, ferner ein Vinylproton und bei $\delta=2,4-2,8$ eine Reihe fast zusammenfallender Signale. Nach H/D-Austausch bleiben drei Singulets übrig, die den neun Protonen dreier N-Methylgruppen entsprechen. Die Seitenkette muß also verlorengegangen sein. Die vorhandenen

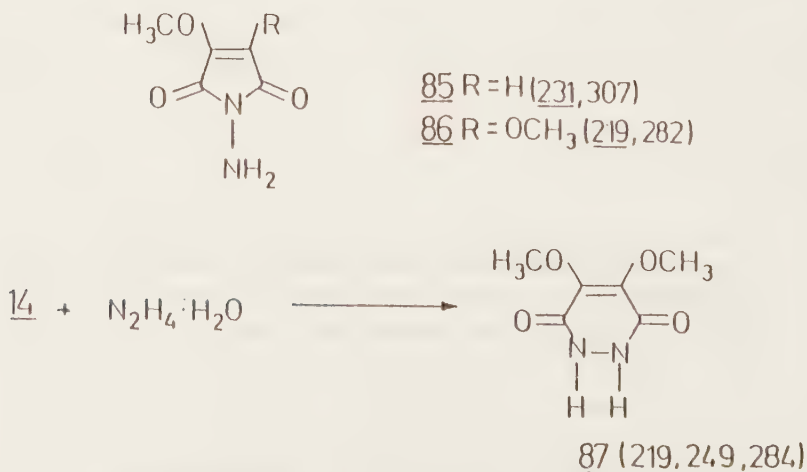
5.2. N-Aminotetramsäurederivate

Imide, die am Stickstoff mit elektronenziehenden Gruppen substituiert sind, sollten, wie es für N-Sulfonylamide beschrieben ist, leichter mit Phosphoranen reagieren als unsubstituierte Verbindungen. Unter diesem Gesichtspunkt erschien es uns interessant, eine Aktivierung durch Amino- bzw. Hydroxylgruppen zu versuchen.

Bei der Wittigreaktion von entsprechend substituierten N-Aminoimiden sind N-Aminotetramsäurederivate als Produkte zu erwarten. Einige Verbindungen dieses Typs sind früher in unserer Arbeitsgruppe hergestellt worden⁴⁶. Benzyliden- oder Cinnamylidentetramsäureether lassen sich demnach N-aminieren. Unser neuer Ansatz sollte einen alternativen Syntheseweg zu neuen N-Aminotetramsäuren erschließen.

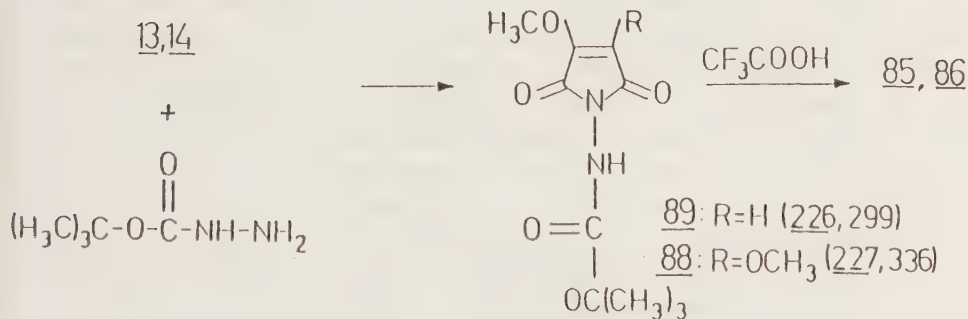
Zudem lassen sich N-Aminotetramsäuren "de-aminieren". Man könnte also die Aminogruppe als aktivierende Gruppe verwenden und als letzten Syntheseschritt abspalten.

Zunächst stellten wir als Ausgangsverbindungen die bisher nicht beschriebenen N-Aminoimide 85 und 86 aus den entsprechenden Anhydriden her.



Direkte Umsetzung von 14 mit Hydrazin liefert das Pyrazindion 87. Die Struktur von 87 als Sechsring zeigt sich im Fehlen der für Imide typischen Carbonylschwingungen bei 1705 und 1775cm⁻¹.

Das gewünschte N-Aminomaleiminid 86 erhält man jedoch aus dem BOC-geschützten N-Aminoimid 88, das sich aus 14 und tert.-Butylcarbazat leicht bildet. In Abwandlung der üblichen Methode⁴⁷ wurde die Schutzgruppe mit Trifluoressigsäure abgespalten.



Prinzipiell analog erhält man 85 über 89. Jedoch müssen wegen der geringen Cyclisierungstendenz Reaktionsdauer und -temperatur stark erhöht werden.

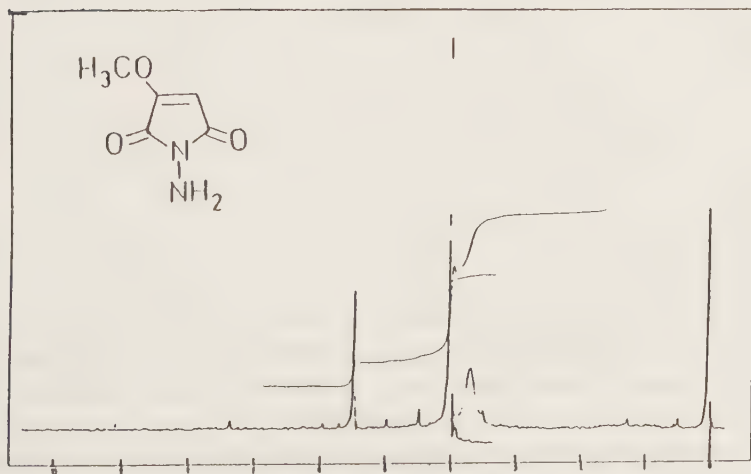


Abb. 14: ¹H-NMR-Spektrum von 85 in CDCl₃

Das NMR-Spektrum von 85 (s. Abb.14) zeigt neben dem Signal des Vinylprotons bei $\delta=5,45$ und der Methoxygruppe bei $\delta=3,97$ die austauschbaren Protonen der Aminogruppe als unscharfes Signal bei etwa $\delta=3,7$. Eine thermische Isomerisierung von 86 zu 87 wurde nicht beobachtet.

Bei längerem Erhitzen von 86 mit 41a in Toluol in Gegenwart einer katalytischen Menge von p-Toluolsulfonsäure tritt Reaktion ein. Beim Erkalten fällt das Produkt, ein rotes Pulver, aus. Als Summenformel ergibt sich $C_8H_8N_2O_4$. Im NMR-Spektrum sind die Singulets zweier Methoxygruppen bei $\delta=3,85$ und $\delta=4,09$, das Signal eines Vinylprotons bei $\delta=6,10$ und ein austauschbares Proton im Offset zu sehen. Das weist darauf hin, daß nach der erwarteten Olefinierung Ringschluß eingetreten ist und der Bicyclus 90 vorliegt. Die rote Farbe der Verbindung wird durch das Maximum von 289nm im UV/vis-Spektrum nicht befriedigend erklärt. Die Substanz zeigt kein deutliches langwelliges Maximum, sondern nur eine breite Absorption bis in den Bereich des sichtbaren Lichts mit loge von 2,4 bei 400nm.



Da 85 und 86 nur in mäßigen Ausbeuten zugänglich sind, wurde statt 85 versuchsweise 89 eingesetzt. Bei Siedetemperatur in Toluol tritt mit 41a Umsetzung ein. In mäßiger Ausbeute isoliert man 91. Im NMR-Spektrum sind die Signale einer zusätzlichen Methoxygruppe und eines zusätzlichen Vinylprotons zu sehen. Im IR-Spektrum tritt eine neue Bande bei 1650cm^{-1} auf, die der Lactamcarbonylgruppe entspricht. Da nur ein Isomer isoliert wurde, war eine Konfigurationszuordnung nach den spektralen Daten nicht möglich. Jedoch macht das Fehlen einer long-range-

Kopplung und die Möglichkeit einer Chelatisierung des NH-Protons mit der Estergruppe auch hier wahrscheinlich, daß die Z-Verbindung vorliegt.

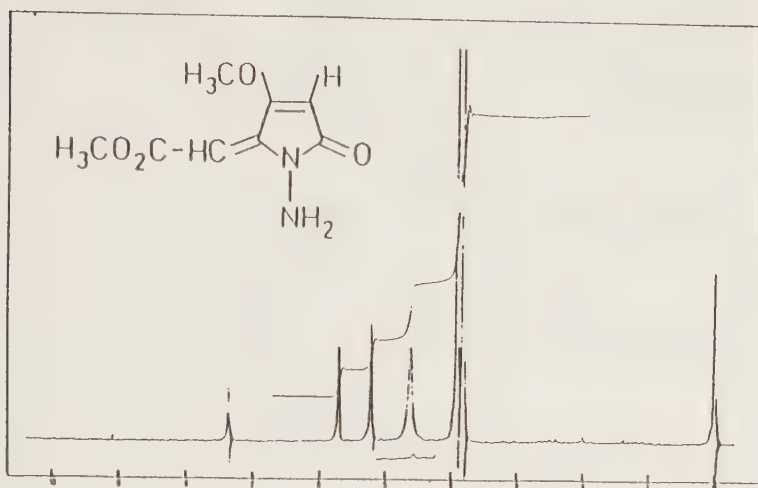
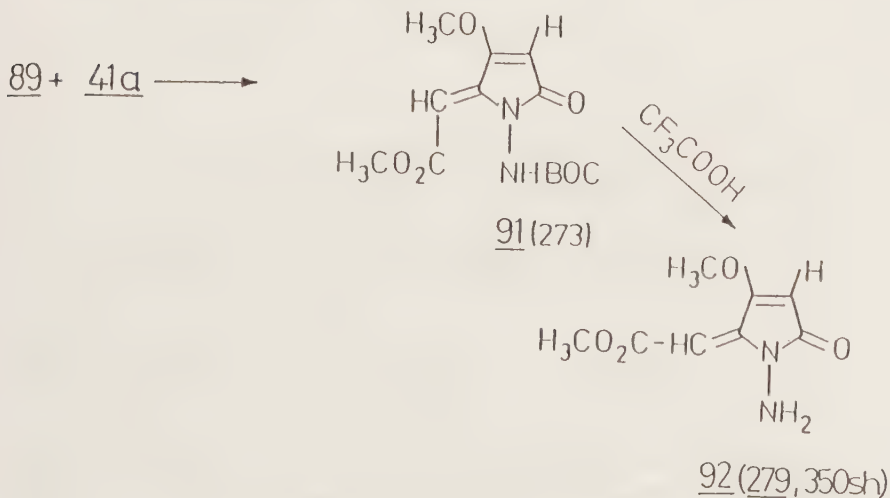
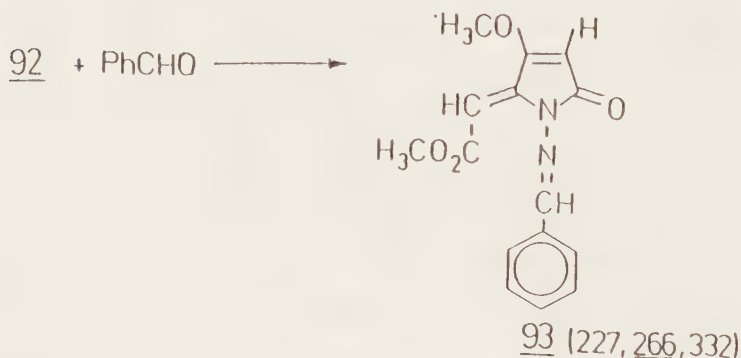


Abb.15: ^1H -NMR-Spektrum von 22 in CDCl_3



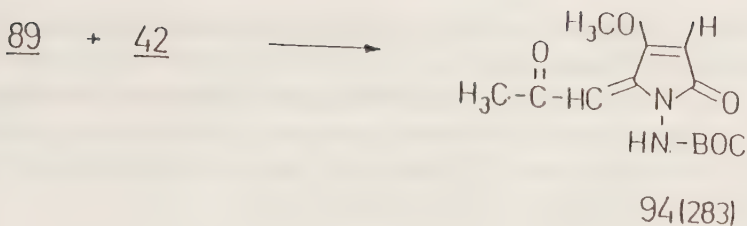
91 kristallisiert schlecht, das erklärt die relativ schlechte Ausbeute. Für die Abspaltung der Schutzgruppe, die durch Rühren von 91 in Trifluoressigsäure bei

Raumtemperatur erfolgt, kann man jedoch das Rohprodukt einsetzen und dadurch die Gesamtausbeute an 92 deutlich steigern. Nach dem Eindampfen erhält man 92 in Form von orangefarbenen Kristallen. Im NMR-Spektrum (s. Abb. 15) erscheinen zusätzlich zu den Signalen von 85 die Singulets eines Vinylprotons bei $\delta=5,70$ und eines Methylesters bei $\delta=3,81$. Das UV-Spektrum der in orangen Nadeln kristallisierten Substanz zeigt neben dem Hauptmaximum bei 279nm nur eine breite, in den sichtbaren Bereich auslaufende, Absorption. Möglicherweise ist die Substanz durch ein analog 90 cyclisiertes Produkt verunreinigt, das die Färbung hervorruft. Zum Beweis, daß bei der Abspaltung der Schutzgruppe keine Isomerisierung zum Sechsring eintritt, wurde mit Benzaldehyd umgesetzt.



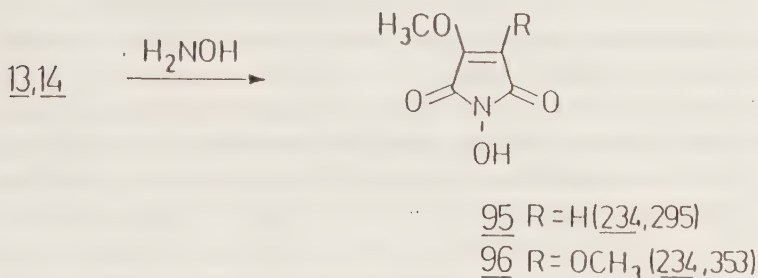
In guter Ausbeute isolierten wir das Hydrazone 93. Im NMR-Spektrum von 93 tritt das Vinylproton der Benzylidengruppe bei $\delta=9,28$ in Resonanz, im Vergleich zu anderen Benzalhydrazonen um etwa 1,3ppm paramagnetisch verschoben. Dies ist auf den induktiven Effekt der Lactamcarbonylgruppe und des Esters zurückzuführen und kann als Indiz für die Richtigkeit der Konfigurationszuordnung angesehen werden.

Ähnlich glatt wie mit 41a erfolgt die Umsetzung von 89 mit 42. In mäßiger Ausbeute wird 94 in Form von farblosen Kristallen erhalten. Das NMR-Spektrum zeigt das Singulett der Acetylgruppe bei $\delta=2,33$. Massenspektrum und Analyse bestätigen die Strukturzuordnung. Auch bei 94 konnten die sterischen Verhältnisse nach den Spektren nicht abschließend geklärt werden.



5.3. N-Hydroxytetramsäurederivate

Besonders interessant erschienen uns Versuche mit N-Hydroxyimiden. Die bei einer Wittigreaktion zu erwartenden Tetramsäurederivate repräsentieren eine bislang unbekannte Substitutionsart.

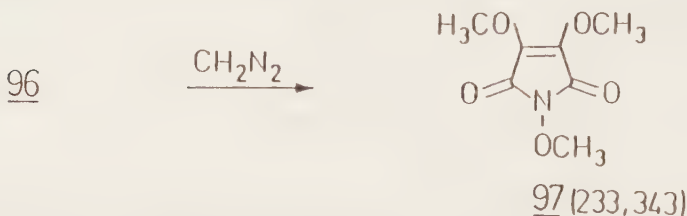


Die Herstellung der 1-Hydroxypyrroldione 95 und 96 verläuft leider nur unbefriedigend. Nach Umsetzung des Anhydrids 14 mit Hydroxylamin unter verschiedenen Bedingungen kann 96 in maximal 40% Ausbeute isoliert werden. Noch schlechter ist 95 zugänglich. Bei der Reaktion von 13 und Hydroxylamin erhielten wir 95 wegen seiner Instabilität unter den Reaktionsbedingungen (Pyridin, Raumtemperatur) nur in 15% Ausbeute.

Die Fünfringstruktur von 96 wird durch das NMR-Spektrum bewiesen. Die beiden Methoxygruppen geben wegen ihrer Gleichartigkeit nur ein Signal bei $\delta=4,08$. Das Hydroxylproton erscheint als Singulett im Offset, wie es beim Vorliegen einer Wasserstoffbrücke zum Carbonylsauerstoff zu erwarten ist. Auch das UV-Spektrum mit dem Hauptmaximum bei 234nm und einem Nebenmaximum bei

343nm ähnelt dem des NII-Analogen 17. Im IR-Spektrum erscheinen Carbonylbanden bei 1715 und 1705cm⁻¹.

96 ist relativ stark sauer und reagiert mit Diazomethan. Das Produkt der Umsetzung weist in seinem NMR-Spektrum einen zusätzlichen Peak bei $\delta=3,98$ auf. Auch die Ähnlichkeit des UV-Spektrums mit dem von 96 läßt schließen, daß Methylierung der N-Hydroxygruppe zu 97 eingetreten ist.



Die Struktur von 95 ergibt sich durch Vergleich mit 96. Im IR-Spektrum belegen Carbonylbanden bei 1780 und 1730cm⁻¹ die Imidstruktur. Auch das UV-Spektrum ähnelt dem von 96. Das Hydroxylproton von 95 erscheint im NMR in d₆-DMSO als Singulett im Offset.

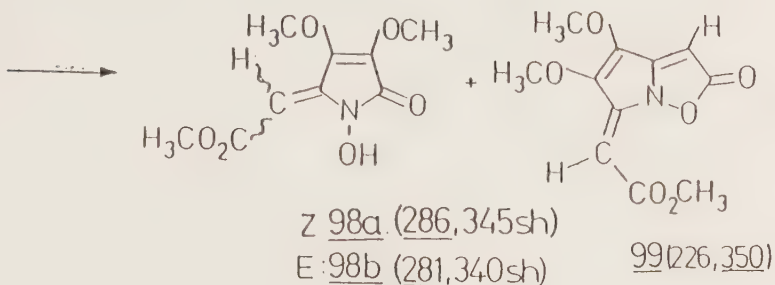
Die sauren Eigenschaften von 95 und 96 erwiesen sich bei Wittigreaktionen als hinderlich. Mit 41a erfolgt jeweils zunächst Salzbildung. Da im Gleichgewicht aber auch die Ausgangsverbindungen vorliegen, tritt bei längerem Erhitzen in THF doch Reaktion ein.

Bei der Aufarbeitung des Reaktionsansatzes von 96 mit 41a können als Hauptprodukte die E- und Z-Verbindungen 98a und 98b im Verhältnis 1:1 isoliert werden. Die Zuordnung der E- und Z-Struktur gelingt durch Vergleich der NMR-Spektren in CDCl₃. Durch die Nachbarschaft des Hydroxylprotons von 98a zur Estergruppe ist dessen Signal ins Offset verschoben, bei 98b erscheint das Signal des austauschbaren Protons bei 4,2-4,4. Das Vinylproton tritt bei der E-Verbindung 98b wie bei den analogen Tetronsäuren deutlich weiter bei tieferem Feld in Resonanz, nämlich bei $\delta=6,07$ gegenüber $\delta=5,58$ bei 98a. Beim Chromatographieren zeigt 98b ein wesentlich polareres Verhalten als 98a. Auch das weist darauf hin, daß die Hydroxygruppe von 98a intramolekular gebunden ist und Wasserstoffbrückenbindungen zum Kieselgel nicht möglich sind.

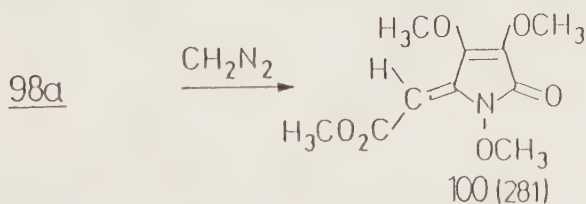
In geringer Menge kann noch ein Nebenprodukt isoliert werden. Analyse und Massenspektrum zeigen, daß 96 mit zwei Molekülen 41a reagiert hat und anschließend Ringschluß zu 99 eingetreten ist. Die Z,Z-Struktur von 99 ergibt sich

daraus, daß im NMR-Spektrum die Peaks der beiden Enoether fast zusammenfallen. Es erscheint auch wahrscheinlich, daß ein Ringschluß am ehesten dann stattfindet, wenn die Hydroxylgruppe zwischen zwei Estergruppen eingezwängt ist.

96



98b und 99 sind schwach gelb, 98a zeigt eine orange Farbe. Da das UV-Maximum von 98a gegenüber 98b nur um 5nm bathochrom verschoben ist und beide Spektren eine flache Absorption bis in den sichtbaren Bereich zeigen, lag der Verdacht nahe, daß die Färbung von 98a nur durch die Kristallform, eventuell auch durch minimale Verunreinigungen hervorgerufen würde. Während der Methylierung mit Diazomethan verliert sich die Farbe aber. Nach dem Abdampfen des Überschlusses an Diazomethan wird 100 in Form von leicht gelblichen Kristallen erhalten.



Das UV-Hauptmaximum wird durch die Methylierung um 5nm hypsochrom verschoben. Die chemische Verschiebung des Vinylprotons im NMR-Spektrum ist unverändert, es ist also keine Isomerisierung eingetreten. Bei der Umsetzung von 95 mit dem Phosphoran 41a tritt im wesentlichen Zersetzung ein. In schlechter Ausbeute kann 101 in Form von orangen Kristallen isoliert werden. 101 ähnelt in seinen Spektren 98a.

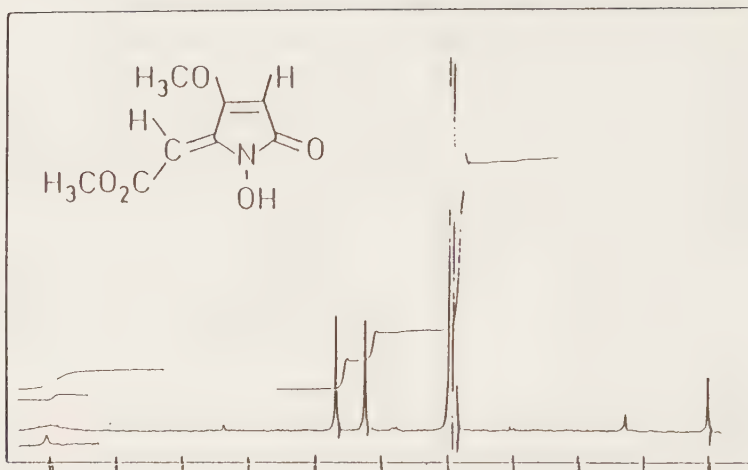


Abb.16: ¹H-NMR-Spektrum von **101** in CDCl₃

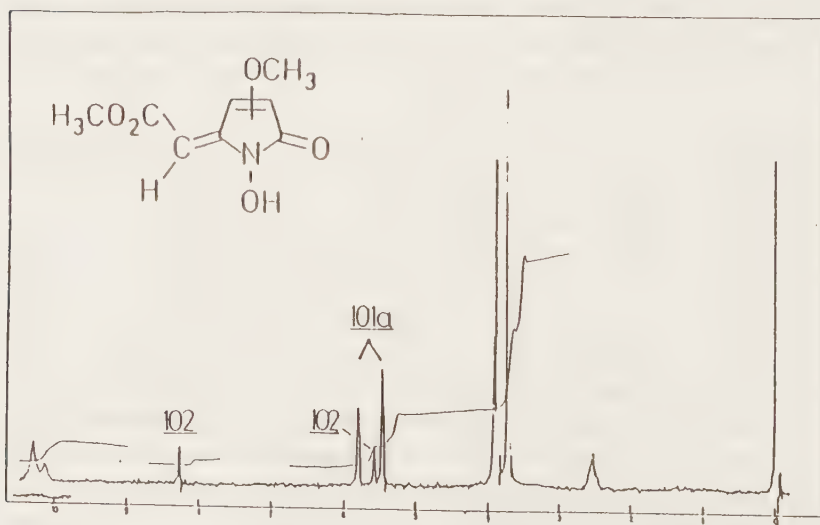
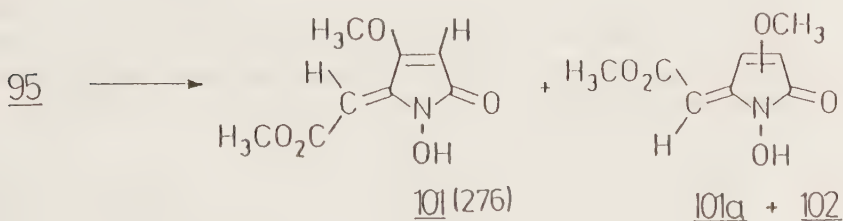


Abb.17: ¹H-NMR-Spektrum von **101a/102** (Gemisch) in d₆-DMSO

Das NMR-Signal (s. Abb. 16) des Hydroxylprotons liegt auch bei 101 im Offset und das Vinylproton in der Seitenkette tritt bei einer ähnlichen chemischen Verschiebung in Resonanz wie bei 98a. Auch die Färbung und das chromatographische Verhalten, sowie die fehlende long-range-Kopplung sprechen für die Z-Struktur von 101. Neben 101 entsteht auch ein Gemisch zweier weiterer isomeren Verbindungen, wie aus der Analyse des Gemisches und aus der Verdopplung der NMR-Signale im Verhältnis 3:1 (s. Abb. 17) hervorgeht.

Die in größerer Menge vorliegende Substanz zeigt Peaks an ähnlicher Stelle wie 101, ein direkter Vergleich der chemischen Verschiebungen ist wegen der Verschiedenheit der Lösungsmittel nicht sinnvoll. Jedoch ist bei den Vinylprotonen eine leichte Aufspaltung sichtbar, die auf eine E-Struktur 101a schließen läßt. Auffällig ist die Lage des OH-Signals im Offset. Anscheinend ist die Signallage stark lösungsmittelabhängig. Die in kleinerer Menge vorliegende Komponente ist durch auffällige Verschiebung des exocyclischen Vinylprotonensignals nach $\delta=8,30$ charakterisiert. Wir schließen daraus, daß das α -Tetramsäurederivat 102 vorliegt. In der E-Form wäre durch Nachbarschaft des Ringvinylprotons und der Estercarbonylgruppe die beobachtete Tieffeldverschiebung zu erwarten. 102 ist auch bei den α -Tetramsäuren unseres Wissens die erste bekannte N-Hydroxyverbindung.



Zusammenfassend ergibt sich, daß sich die Wittigreaktion zur Herstellung von N-Hydroxytetramsäuren eignet, wenn auch die Ausbeuten nicht gut sind. Daher versuchten wir noch, 99 aus dem Tetronsäureether 43a durch Umsetzung mit Hydroxylamin herzustellen. Beim Kochen von 43a mit Hydroxylammoniumacetat in Eisessig bildet sich auch ein neuer Stoff, der die gleiche Summenformel wie 98a aufweist. Weder IR- noch NMR-Spektrum ergeben aber einen Hinweis auf ein Hydroxylproton.

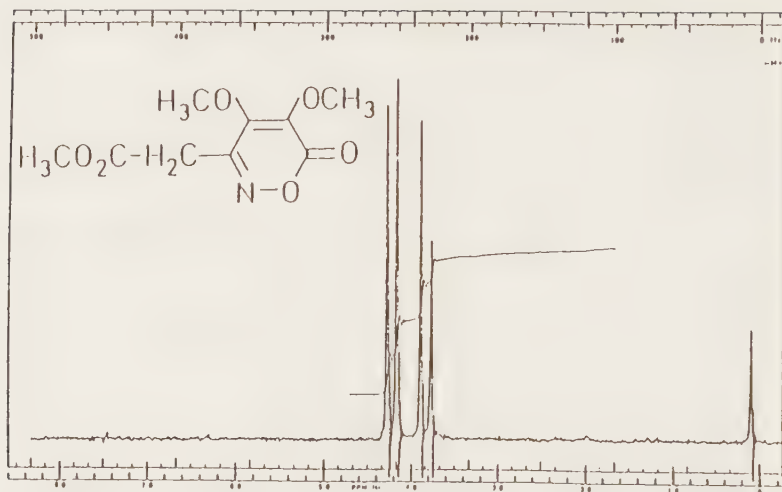
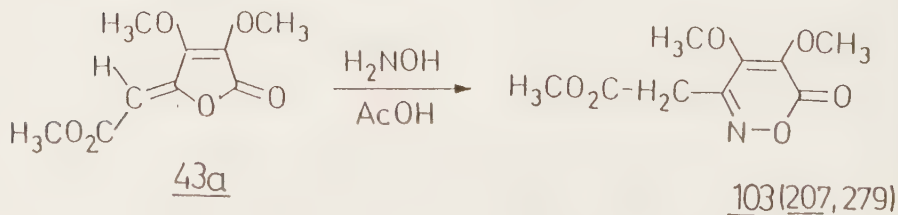


Abb.18: ^1H -NMR-Spektrum von 103 in CDCl_3

Im NMR-Spektrum (s.Abb.18) zeigt die neue Substanz vier Singulets im Verhältnis 2:3:3:3. Es ist demnach kein Vinylproton mehr vorhanden. Stattdessen erscheint das Signal einer Methylengruppe. Das Produkt muß also die Struktur 103 besitzen. Zunächst erfolgt Hydrolyse des Lactons, anschließend Oximbildung und Ringschluß zum Oxazinon.

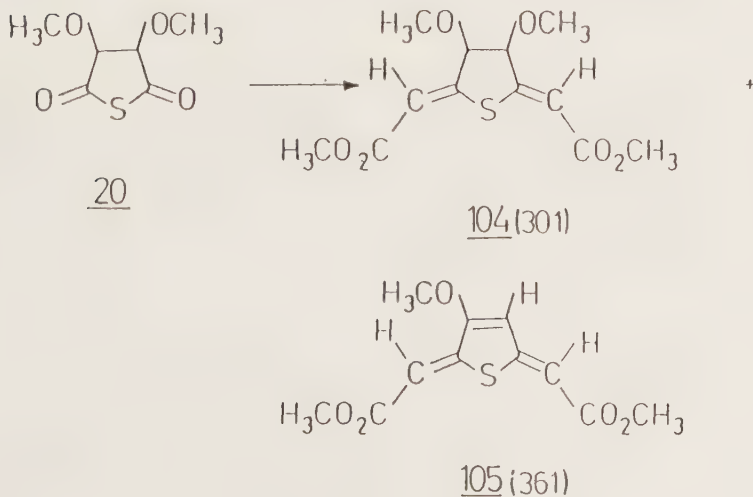


6. Wittigreaktion der Thioanhydride

6.1. Alkylidenthiatetransäureether

6.1.1 Umsetzungen mit dem gesättigten Thioanhydrid

Die Wittigreaktion von Thioanhydriden mit stabilisierten Phosphoranen ist im Prinzip bekannt. Flitsch et al. erhielten mit Bernsteinsäure- bzw. Phthalsäurethioanhydrid und 41a jeweils ausschließlich Produkte einer doppelten Olefinierung⁴⁸. Zum Vergleich mit den Reaktionen des Thioanhydrids 21, dessen Carbonylreaktivität durch die Konjugation mit den Methoxygruppen modifiziert ist, wurde auch die gesättigte Vorstufe 20 mit dem Ylid 41a umgesetzt. Bei der Umsetzung von 20 mit zwei Äquivalenten 41a in siedendem Toluol entstehen zwei Produkte, die durch Chromatographie und fraktionierte Kristallisation getrennt werden können. Die Summenformel und die Spektren des Hauptprodukts sprechen für eine Reaktion im Verhältnis 2:1 zu einem symmetrischen Produkt. Im NMR-Spektrum sind vier Singulets im Verhältnis 1:1:3:3 zu sehen. Es handelt sich dabei also um die erwartete Verbindung 104. Das gelb gefärbte Nebenprodukt unterscheidet sich von 104 durch eine um 32 Einheiten verminderte Molekülmasse.



Im NMR-Spektrum (s. Abb.19) treten sechs Singulets auf, die nach Lage und Intensität drei Vinylprotonen und drei Methoxygruppen zuzuordnen sind. Der Verbindung kommt demnach die Struktur 105 zu.

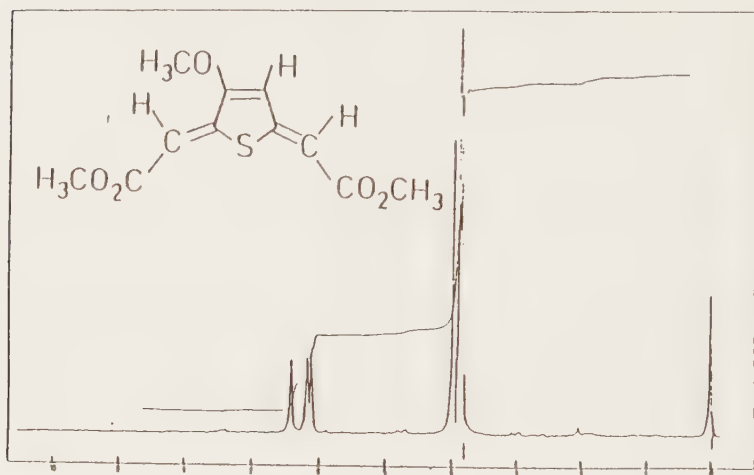
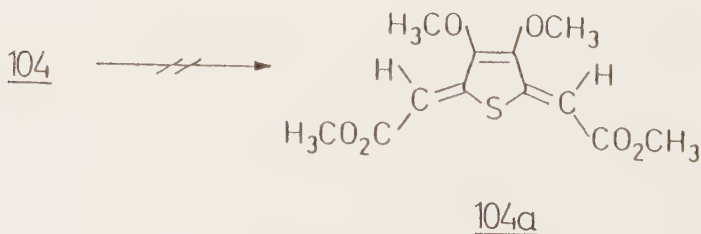
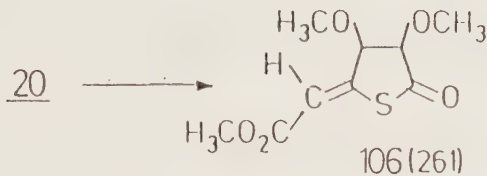


Abb.19: ^1H -NMR-Spektrum von 105 in CDCl_3

Sie ist aus dem Primärprodukt 104 durch basenkatalysierte Abspaltung von Methanol entstanden. Zu der verlängerten Konjugation passen auch das UV-Maximum von 361nm und die gelbe Farbe von 105. Wenn man einen Überschuß Reagenz einsetzt, wird 105 zum Hauptprodukt. Da bei 105 der NMR-Peak des Ring-vinylprotons unter 7ppm liegt, dürfte dort wohl nur die Z,Z-Konfiguration in Frage kommen; dies gilt dann analog für 104.



Wir versuchten, mit verschiedenen Reagenzien wie NBS, DDQ oder Selenlendioxid 104 zu oxidieren, da 104a nicht aus dem ungesättigten Thioanhydrid erhalten werden konnte. Es konnte jedoch in keinem Fall ein Produkt isoliert werden.



Obwohl, wie oben gesagt, früher mit einfachen Thioanhydriden und 41a kein Mono-Olefinierungsprodukt erhalten wurde⁴⁶, setzten wir 20 auch mit einem Äquivalent 41a in siedendem THF um. Wir isolierten in guter Ausbeute 106, das Produkt einer 1:1-Umsetzung.

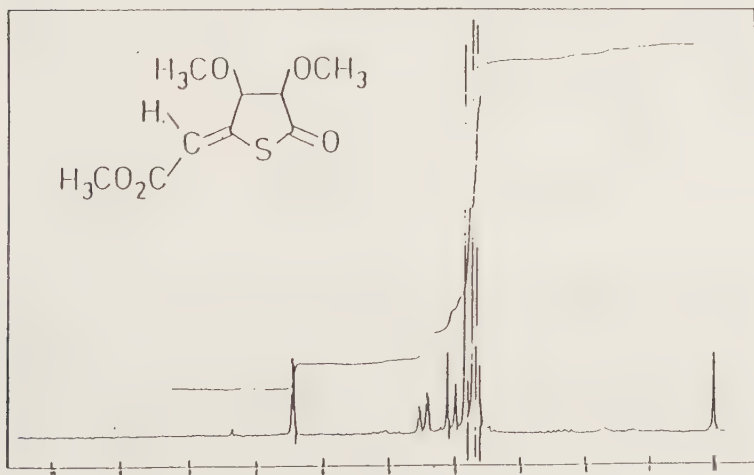
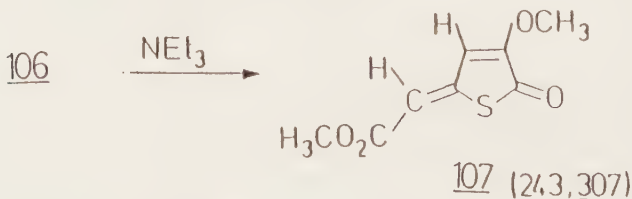


Abb.20: ¹H-NMR-Spektrum von 106 in CDCl₃

Im NMR-Spektrum (s. Abb. 20) sieht man die Singulets der beiden Ether und des Esters, das Dublett des Methinprotons am C3, das Dublett des Protons am C4 ($J=8\text{Hz}$), das durch Allylkopplung weiter aufgespalten ist ($J=2\text{Hz}$) und das Dublett des Vinylprotons. Nach dem Dreidingmodell ist der Ring gefaltet. Die Methinprotonen stehen sich in der trans-diequatorialen Konfiguration fast gegenüber. Dadurch erklärt sich die große vicinale Kopplungskonstante. Im Lauf der Synthese aus L-Dimethoxysuccinylchlorid ist also keine Isomerisierung zur cis-Verbindung eingetreten.

Da 104 unter Basenkatalyse so leicht in 105 übergeht, versuchten wir, auch aus 106 Methanol zu eliminieren. Wir erwarteten, daß wegen der höheren Acidität der 3-Position bevorzugt ein 5-Alkyliden-3-Methoxythiophen-2-on gebildet würde, ein Thiophenderivat mit bisher unbekanntem Substitutionsmuster.

Schon nach kurzem Erhitzen mit Triethylamin in Toluol ist 106 verschwunden. Als Hauptprodukt wird, wenn auch in schlechter Ausbeute, eine neue Verbindung isoliert, die nach Massenspektrum und Analyse aus 106 durch Methanolabspaltung entstanden ist. Ihr IR-Spektrum unterscheidet sich von dem bekannten 108⁴⁹ deutlich im Fingerprintbereich. Das UV-Maximum von 107 ist gegenüber dem weiter unten beschriebenen Isomer 108 um 18nm bathochrom verschoben.



Im NMR-Spektrum (s. Abb. 21) liegt das Vinylproton der Seitenkette fast an der gleichen Stelle wie bei 108, das Proton am Ring tritt aber bei $\delta=6,32$ in Resonanz, ist also gegenüber dem Ringproton von 108 um ca. 0,6ppm tieffeldverschoben. Eine solche weite Verschiebung ist nur durch die Konjugation mit der Carbonylgruppe in 2-Position erklärlich. 107 kann daher nicht das E-Isomer von 108 sein, sondern ihm kommt die angegebene Struktur als "α-Thiatetronsäureether" zu.

Auch hier kann die Konfiguration des Reaktionsproduktes 107 nicht sicher geklärt werden. Bei den analogen Verbindungen 48 und 102 ist aber das Vinylproton am Ring (s.o.) wesentlich weiter tieffeldverschoben. Für das E-Isomere von

107 wäre eine ähnlich weite Verschiebung des Vinylprotonensignals zu erwarten. Daher dürfte 107 als Z-Verbindung vorliegen, was analog für 104 und 106 gilt.

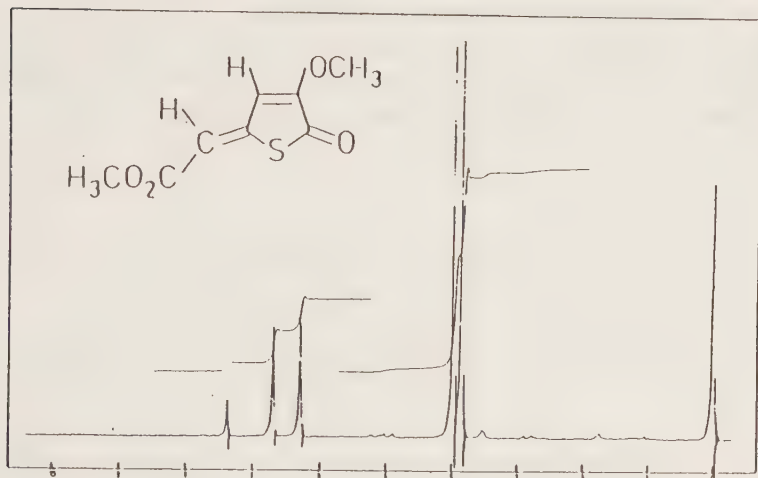
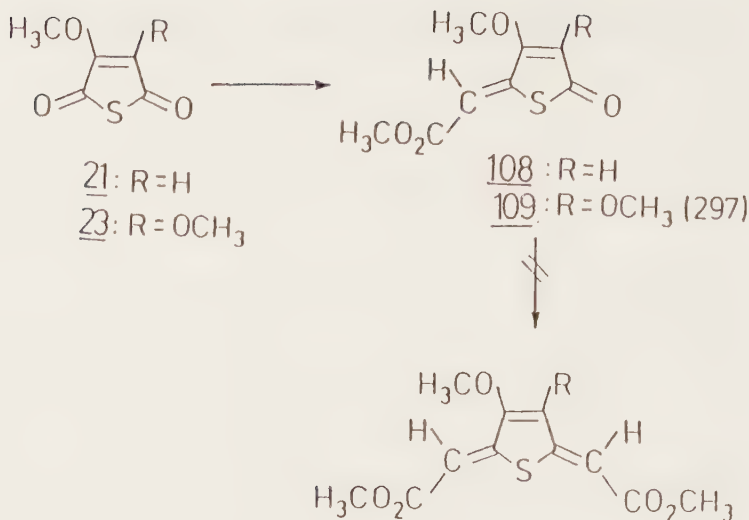


Abb.21: ^1H -NMR-Spektrum von 107 in CDCl_3

6.1.2 Umsetzungen mit den ungesättigten Thioanhydriden

Bei der Umsetzung der Thioanhydride 23 bzw. 21 mit 41a werden in guter Ausbeute die Monoolefinierungsprodukte 108 bzw. 109 als sterisch einheitliche Verbindungen erhalten. 108 ist mit der von A.Fendl auf anderem Weg hergestellten Verbindung⁴³ identisch, die Reaktion verläuft demnach mit der erwarteten Regioselektivität. 108 wurde die Z-Konfiguration zugeschrieben, hauptsächlich deswegen, weil nach Verseifung von Ester und Ether kein Ringschluß zum Bis-Thiolacton erreicht werden konnte. Ob die bei 108 fehlende long-range-Kopplung als zusätzliches Argument für die Konfigurationszuordnung brauchbar ist, muß offenbleiben, denn bei Alkylidenthiatetronsäuren fehlt es bisher an einem "positiven" Beispiel für diesen Effekt.



Die Vinylprotonen der Seitenketten von **108** und **109** treten im NMR-Spektrum fast mit der gleichen chemischen Verschiebung in Resonanz. Eine E,Z-Isomerie bedingt vermutlich auch bei Thiatetronsäuren, wie bei den Sauerstoffanalogenen, eine relative Verschiebung dieses Vinylprotons.

Die Reaktionen von **23** und **21** dürften demnach sterisch gleichartig verlaufen. Einen Hinweis auf die Z-Konfiguration von **109** liefert auch das NMR-Spektrum des weiter unten erwähnten Derivats **112** (S. 65). Die Thiolactonbanden von **108** und **109** liegen im IR-Spektrum bei etwa 1685cm^{-1} .

Eine weitere Umsetzung zum doppelt olefinierten Produkt findet auch unter extremen Bedingungen nicht statt.

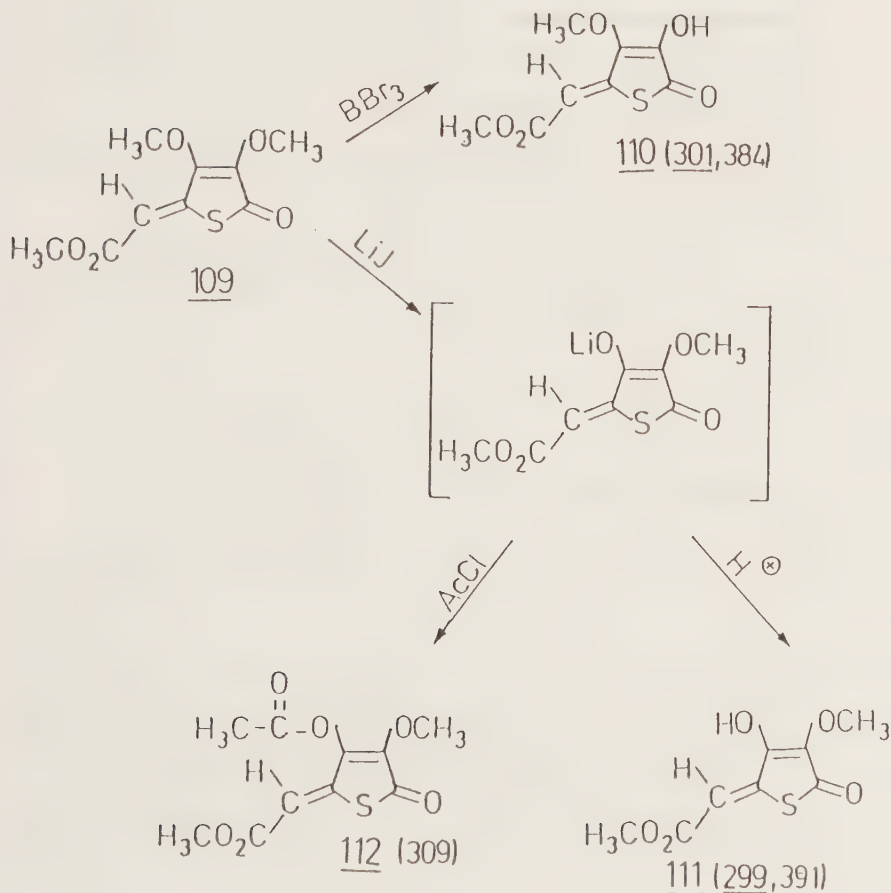
109 erschien uns als geeignete Modellverbindung, um die Spaltung der Methylether am Ring, die auch als Schutzgruppen gedacht waren, zu erproben. Wir nahmen an, daß die zwei Methoxygruppen, die sich nach dem NMR-Spektrum deutlich in der Elektronendichte unterscheiden, in verschiedenem Maß der Reaktion mit Spaltungsreagenzien zugänglich seien.²

Zunächst ließen wir Bortribromid auf **109** einwirken. Es war zu erwarten, daß BBr_3 als saures Reagenz an der Stelle höherer Elektronendichte angreifen würde.

Die Reaktion verläuft zwar nicht vollständig selektiv, aber es kann doch als Hauptprodukt **110** in mäßiger Ausbeute isoliert werden. **110** zeigt mit Eisen(III)-

chlorid eine braune Farbreaktion. Im NMR-Spektrum ist das Signal der Methoxygruppe bei $\delta=3,98$ verschwunden und dafür der zweite Enolether noch weiter tief-feldverschoben. Die Struktur von 110 erscheint dadurch gesichert.

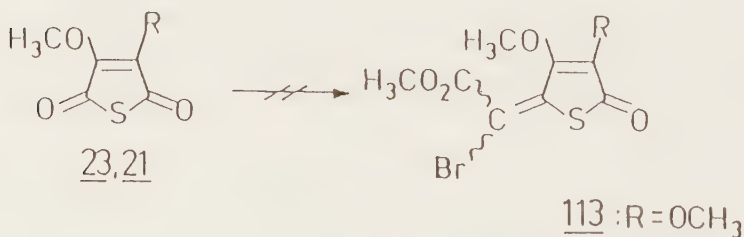
Die Spaltung des Ethers in 4-Position, an der elektronenärmeren Stelle des Moleküls, war zu erwarten durch Umsetzung von 109 mit einem starken Nucleophil wie Lithiumiodid in Pyridin. Tatsächlich wurde nur ein Umsetzungsprodukt isoliert; es erwies sich als das erwartete 110-Isomer 111. Überraschenderweise zeigt 111 im Gegensatz zu anderen Thiatetrensäuren eine grüne Eisen(III)-chlorid-Reaktion.



Auch ist im IR-Spektrum das OH-Signal verbreitert, was auf eine (möglicherweise intermolekulare) Wasserstoffbrücke hinweist. Für die Struktur beweisend ist jedoch, daß im NMR-Spektrum das Signal der Methoxygruppe bei $\delta=4,20$ verschwunden ist. 111 kann nur in mäßiger Ausbeute isoliert werden, der Grund dafür liegt aber nicht in der Umsetzung selbst, sondern in der Schwierigkeit der Reinigung. Eine Verbesserung der Ausbeute ist möglich, wenn man zunächst das Rohprodukt mit Acetylchlorid versetzt und das Acetylderivat 112 isoliert. 112 zeigt im NMR die Signale zweier Methoxygruppen, wobei durch den -I-Effekt der Acetoxygruppe das Signal des benachbarten Enoleters um über 0,2ppm tieffeldverschoben erscheint. Das Vinylproton der Seitenkette ist um 0,35ppm hochfeldverschoben. Dies dürfte durch den Anisotropieeffekt der benachbarten Carbonylgruppe bedingt sein und kann als Beweis für die Z-Konfiguration angesehen werden. Durch Hydrolyse geht 112 leicht in 111 über.

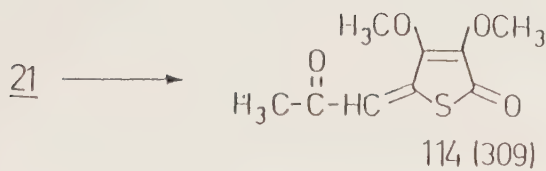
Da die Spaltung der Methylether wegen der Zersetzlichkeit der freien Enole und ihrer schwierigen Isolierung im allgemeinen nicht mit guten Ausbeuten gelingt und bei den Sauerstoffanalogen z.T. die Reaktionen gar nicht erfolgreich waren, sind die Methylgruppen als Schutzgruppen nur von sehr begrenztem Wert.

Der eindeutige Verlauf der Umsetzungen mit 41a ließ hoffen, daß man mit dem bromierten Phosphoran 50 seitenkettenbromierte Thiatetronsäuren erhalten könnte, die bisher unbekannt sind.



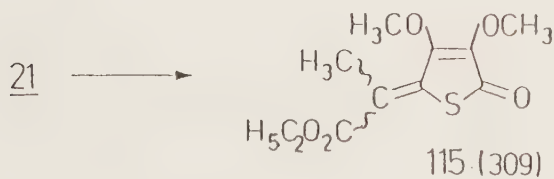
Eine Reaktion mit 23 oder 21 findet aber nur bei sehr hohen Temperaturen statt und es können dann in schlechter Ausbeute nur die bromfreien Produkte 108 bzw. 109 isoliert werden. Die bromierte Verbindung 113 kann nur im Massenspektrum des Rohprodukts durch ihre Molpeaks (308,310) nachgewiesen werden.

Dagegen ergibt die Umsetzung von 21 mit 42 in sterisch einheitlicher Reaktion das erwartete Produkt 114.

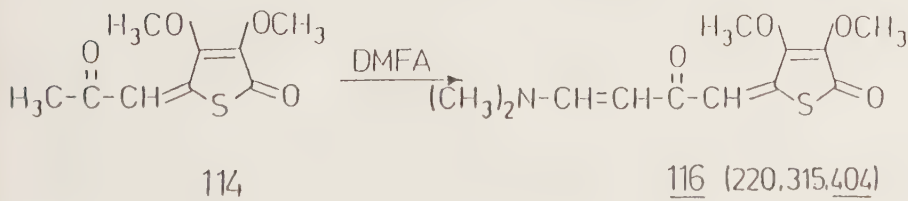


Dieses ähnelt in seinen Spektren dem Analogen 109. Die Methylgruppe der Seitenkette erscheint im NMR bei $\delta=2,34$, wie es für einen Acetylrest zu erwarten ist. Über die mögliche E,Z-Isomerie ist keine Entscheidung möglich. Analog reagiert 21 mit dem Ylid 47. Auch 115 erhielten wir sterisch einheitlich. Die Konfiguration konnte vorläufig nicht geklärt werden.

Bei 115 hofften wir die C-II-Acidität der Methylgruppe, die durch die Konjugation mit der Thiolactongruppe gegeben sein müßte, ebenso wie die Reaktivität der Methylgruppe von 114 zu weiteren Reaktionen ausnützen zu können.

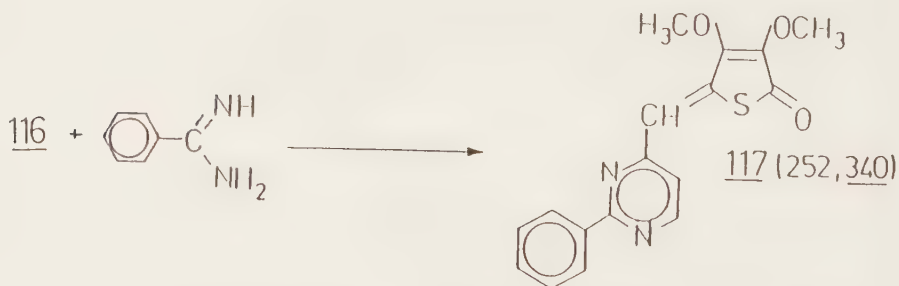


Die CII-Acidität von 114 zeigt sich bei der Umsetzung mit Diethylformamidacetal. Durch Reaktion bei Raumtemperatur erhielten wir das Kondensationsprodukt 116 in Form von orangefarbenen Kristallen.

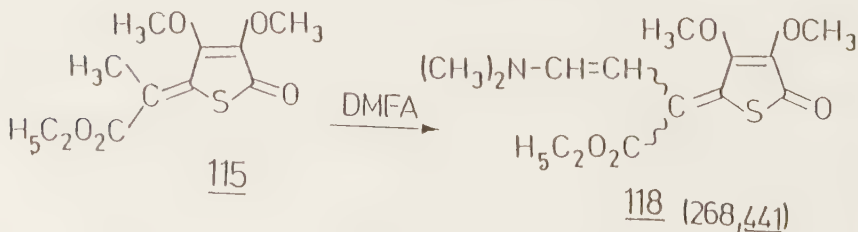


Durch die verlängerte Konjugation und die Einführung eines Donors ist das UV-Maximum in den sichtbaren Bereich verschoben. Die Carbonylbande des Ketons erscheint im IR-Spektrum durch den veränderten Charakter als vinyloges Amid nur noch bei 1635cm^{-1} . Im NMR-Spektrum sind bei Raumtemperatur die Signale der zwei N-Methylgruppen zu einem verschwommenen Signal vereinigt. Die vicinale Kopplungskonstante der Vinylprotonen der Seitenkette von 13Hz deutet auf eine E-Konfiguration der neuen Doppelbindung hin.

Als β -Dicarbonylverbindung mußte 116 zur Bildung von Heterocyclen befähigt sein. Bei längerem Erhitzen mit Benzamidin in Toluol entsteht das Pyrimidin 117. Im NMR-Spektrum sind, wie erwartet, die N-Methylgruppen verschwunden. Man sieht die zwei Singulets der Methoxygruppen und drei Multiplets im aromatischen Bereich im Verhältnis 3:3:2. Das Multipllett bei $\delta=8,9-8,4$ entspricht dabei den beiden o-Protonen des Benzolrings und dem Proton in 4-Stellung des Pyrimidinrings, die zusammenfallen. Das Signal von $7,7-7,4$ entspricht den Phenylprotonen in m- und p-Stellung und das dritte Multipllett besteht aus den Signalen des Vinylprotons und des Protons in 5-Stellung des Pyrimidinrings.



Auch 115 reagiert entsprechend mit DMFA zu 118, allerdings erst bei höherer Temperatur. Man kann in mäßiger Ausbeute rote Kristalle isolieren. Wie erwartet ist im NMR-Spektrum das Singulett der Methylgruppe verschwunden.



Stattdessen treten zwei Dubletts bei $\delta=6,56$ und $4,40$ auf, die je einem Proton entsprechen. Die Kopplungskonstante von 13Hz weist wieder auf eine trans-Kopplung, also E-Konfiguration hin. Das Signal der beiden N-Methylgruppen tritt als scharfes Singulett auf.

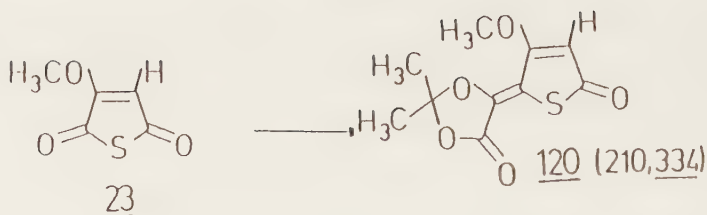
6.2. Acylthiatetronsäurederivate

Zum Zweck des Vergleichs ihrer Eigenschaften einerseits mit den analogen Tetronsäurederivaten, andererseits mit bekannten Formyl- und Benzoylthiatetronsäuren⁴³, stellten wir analog wie bei den Sauerstoffverbindungen einige Acylthiatetronsäurederivate her.

Zunächst wurde 21 mit dem Phosphoran 52 umgesetzt. In mäßiger Ausbeute konnte 119 isoliert werden. Die relativ schlechte Ausbeute ist dabei weniger durch Nebenreaktionen als durch die schlechte Kristallisationsfähigkeit von 119 bedingt. Die Nitrilbande bei 2210cm^{-1} und die richtige Summenformel belegen den erwarteten Reaktionsverlauf. Bei 119 gelang - wie bei den Sauerstoffanalogen 56 und 57 - keine selektive weitere Umsetzung der Nitrilfunktion.

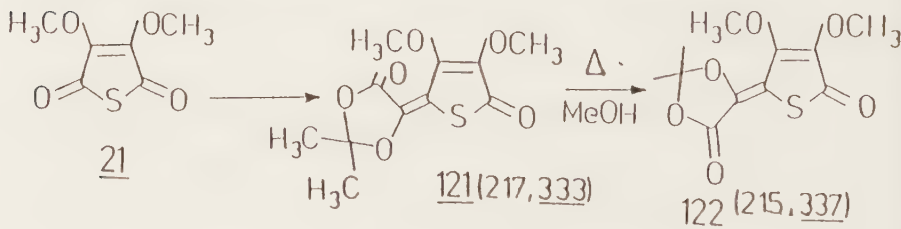


Es war von Interesse, ob Thioanhydride wie Anhydride auch mit einem cyclischen Phosphoran wie 53 umgesetzt werden könnten.



23 liefert mit 53 das erwartete Produkt 120 als sterisch einheitlich Verbindung. Im IR-Spektrum erscheint die Carbonylbande des Dioxolanonrings bei 1760cm^{-1} . Die Frage der Konfiguration blieb zunächst offen.

Die analoge Reaktion des Thioanhydrids 21 führt zu 121. Im IR-Spektrum (s. Abb. 22) liegt eine Carbonylbande bei 1790cm^{-1} , an der für Dioxolanonderivate typischen Stelle. Das UV-Hauptmaximum liegt bei 333nm , gegenüber 120 fast nicht verschoben. Dies ist überraschend, da die Substitution mit einer zusätzlichen Methoxygruppe normalerweise zu einer bathochromen Verschiebung führt.



Ungewöhnlich im Vergleich zu allen anderen bisher beschriebenen Wittigprodukten ist, daß bei der Reaktion von 121 mit Methanol unter Säure- oder Basenkatalyse, auch schon beim Erhitzen in Methanol in kurzer Zeit ein Isomer 122 entsteht. Die Lactoncarbonylbande erscheint nunmehr bei 1770cm^{-1} (s. Abb. 23), das UV-Maximum ist auf 337nm verschoben. Diese Werte deuten eine bei 122 verstärkte Konjugation an. Wie auch weitere Reaktionen zeigten, ist nur Umlagerung an der Doppelbindung eingetreten. Da das sterisch weniger gehinderte Isomer thermodynamisch stabiler sein dürfte, müßte das E-Isomer durch Umlagerung aus dem Z-Isomer entstehen. Beim Z-Isomeren sind vermutlich die Ringe wegen der sterischen Hinderung gegeneinander verdreht, was zu einer verminderten Konjugation führt. Daher kommt 121 vermutlich die Z-, 122 die E-Konfiguration zu.

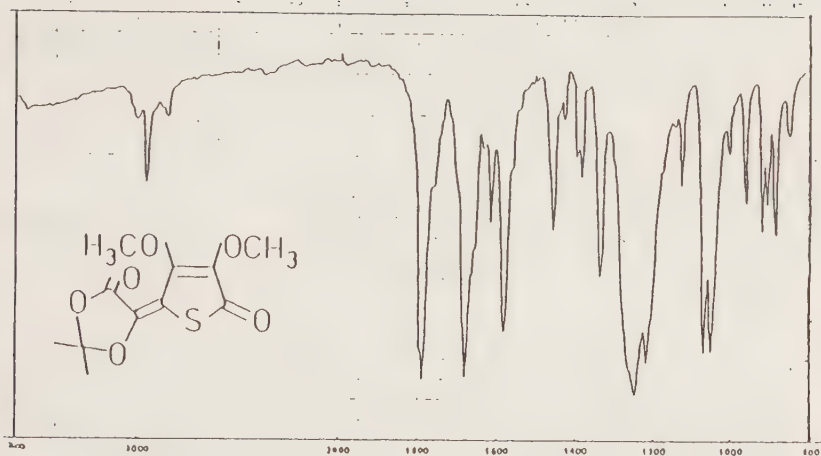


Abb.22: IR-Spektrum von **121** in KBr

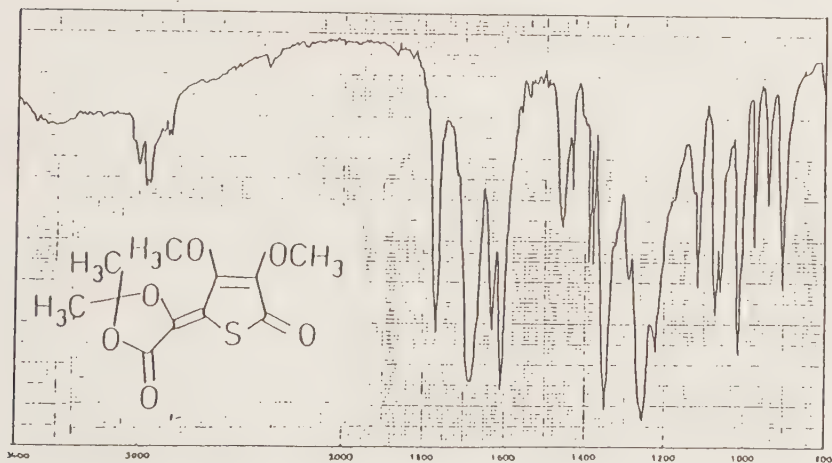
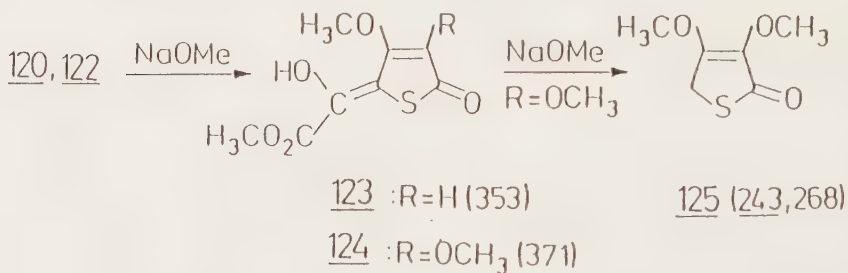


Abb.23: IR-Spektrum von **122** in KBr

Bei 120 findet keine solche Isomerisierung statt. Daher liegt es nahe, 120 die E-Struktur zuzuordnen. Für diese Deutung spricht die Lage der Lactonbande und das im Vergleich zu 121 längerwellige Hauptmaximum.



Bei Raumtemperatur reagiert 120 langsam mit Natriummethylat. In guter Ausbeute wird 123 isoliert. Im IR-Spektrum sind eine breite Hydroxylbande und eine Carbonylbande bei 1640cm^{-1} deutlich ausgeprägt. In DMSO liegt 123 einheitlich vor. Es ist wie das NMR-Spektrum (s. Abb. 24) zeigt, in Lösung vollständig enolisiert. Das Singulett des Vinylprotons verschwindet beim Schütteln mit D_2O . Offenbar nimmt der Ring an der Tautomerie teil.

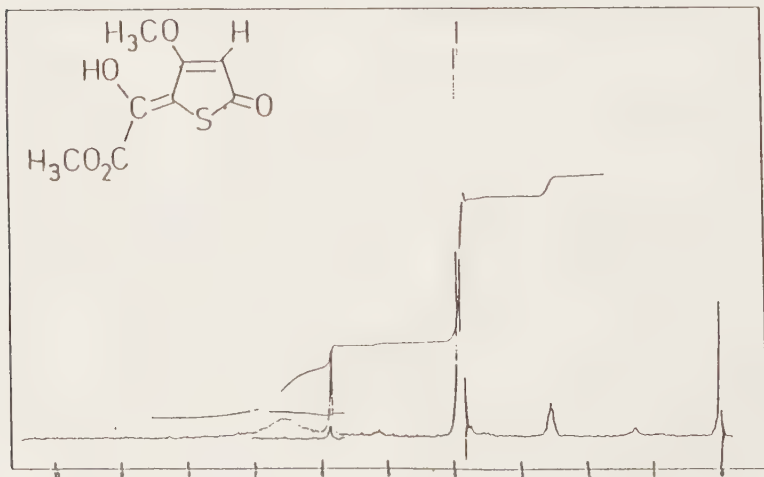
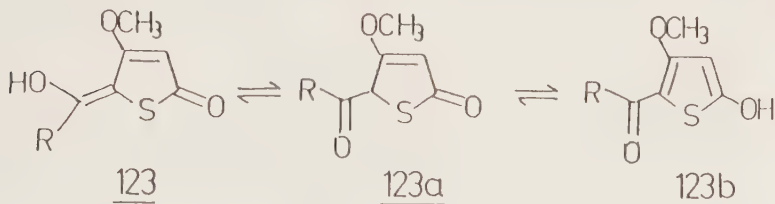


Abb. 24: ^1H -NMR-Spektrum von 123 in d_6 -DMSO

An dem Tautomerie-Gleichgewicht könnten neben 123 die Verbindungen 123a und 123b beteiligt sein. 123a und 123b müßten aber im IR-Spektrum die Bande eines α -Ketoesters oberhalb von 1730cm^{-1} zeigen. Da dies nicht der Fall ist, liegt zumindest in Substanz im wesentlichen 123 vor. Das Ergebnis der Methylierung von 123 mit Diazomethan wird weiter unten (S.74) beschrieben.



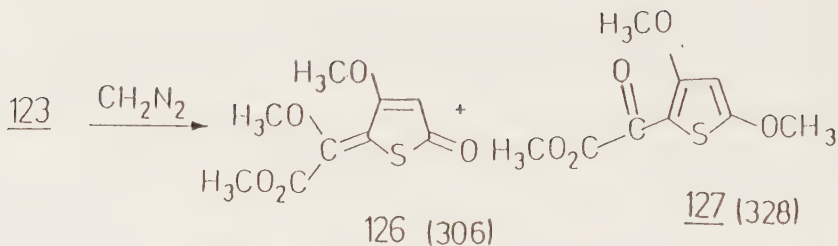
Bei der Reaktion von 121 mit Natriummethylat tritt nach der Umlagerung ebenfalls langsam Spaltung des Dioxolanonrings ein. Als Hauptprodukt kann in mäßiger Ausbeute das erwartete Spaltprodukt 124 isoliert werden. Es liegt nach dem NMR-Spektrum in Chloroform - analog 123 - vollständig enolisiert vor.

Da die Thiolactonbande im IR-Spektrum stark ausgeprägt ist, dürfte die angegebene Struktur in Substanz bevorzugt vorliegen.

Als Nebenprodukt wird ein farbloses Öl erhalten. Es hat die Elementarzusammensetzung $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$. Im NMR-Spektrum zeigen sich drei Signale: ein Singulett bei $\delta=4,10$ und zwei nahe beieinanderliegende Singulett bei $\delta=3,83$ und $3,80$, die drei, bzw. zusammen fünf Protonen entsprechen. Als Nebenreaktion ist demnach, wie bei dem Sauerstoffanalogon, durch Verlust der Seitenkette 125 entstanden.

Bei der Umsetzung von 123 mit Diazomethan entstehen zwei Produkte im Verhältnis 2:1. Durch chromatographische Trennung kann man beide rein erhalten.

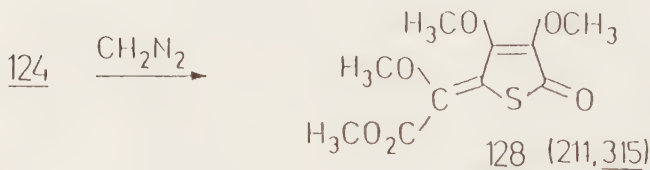
Massen- und Analysendaten bestätigen, daß es sich um die beiden Isomere 126 und 127 handelt. Eine Strukturzuordnung ist nach den Spektren möglich. Das IR-Spektrum von 126 zeigt die Thiolactonbande bei 1675cm^{-1} . Die Esterbande ist nur als Schulter bei 1705cm^{-1} sichtbar. Im Spektrum von 127 dagegen ist keine Thiolactonbande zu sehen, stattdessen aber bei 1745cm^{-1} die Bande des α -Ketoesters.



Im NMR-Spektrum von 127 tritt das Vinylproton bei $\delta=6,16$ in Resonanz, durch den aromatischen Charakter des Thiophens um über 0,3 ppm gegenüber dem Isomer tieffeldverschoben.

Die Deutung deckt sich auch mit früher in unserer Arbeitsgruppe bei der Methylierung von 5-Benzoylthiatetronsäuren erhaltenen Resultaten⁴³.

124 reagiert einheitlich mit Diazomethan. Im IR-Spektrum der erhaltenen Substanz ist deutlich eine Bande bei 1660cm^{-1} zu sehen, eine Thiolactonbande. Der Vergleich mit den Methylierungsprodukten von 123 bestätigt die Struktur der neuen Verbindung als 128.



Zur Prüfung, ob die Umsetzung mit Natriummethylat auch auf andere Nucleophile übertragbar sei, wählten wir die Umsetzung von 120 bzw. 121 mit dem Kaliumsalz des Diethylmalonats.

Bei Arylidendioxolanonen führt die Reaktion mit dem Anion des Malonesters zu Tetronsäurederivaten⁵⁰. Wir wollten in Analogie dazu versuchen, aus 120 bzw. 121 Tetronsäuren mit einem 5-Oxo-2-thienylden-Rest herzustellen. Dies setzt voraus, daß der Dioxolanonring im Vergleich mit dem Thiolacton reaktionsfähiger ist.

Tatsächlich verläuft die Reaktion von 120 mit Kaliumdiethylmalonat unter Aufspaltung des Dioxolanonrings, wie das NMR-Spektrum des nach dem Ansäu-

ern gewonnenen Rohprodukts zeigt. Ohne dieses Primärprodukt näher zu charakterisieren, behandeln wir das zunächst erhaltene Salz mit konzentrierter Schwefelsäure. Hauptsächlich tritt unter diesen Bedingungen Abspaltung der Seitenkette unter Bildung von Thiatetronsäuremethylether ein, aber in geringer Ausbeute kann die Tetronsäure 129 isoliert werden. Sie ergibt mit Eisen(III)-chlorid eine rotbraune Farb-
reaktion.

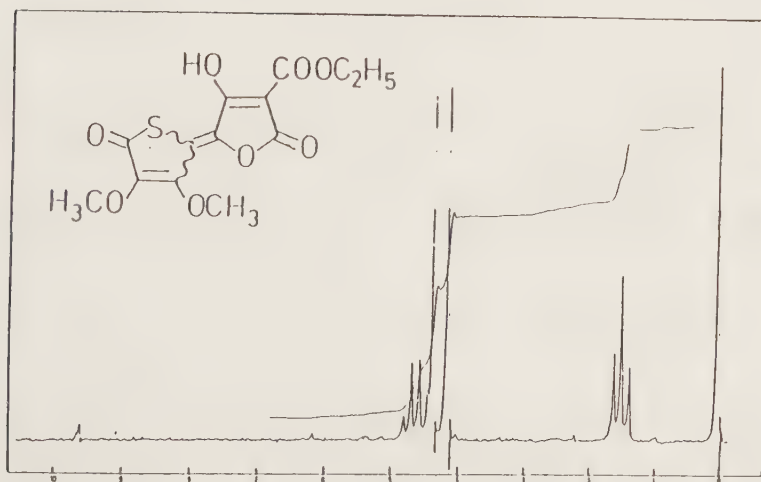
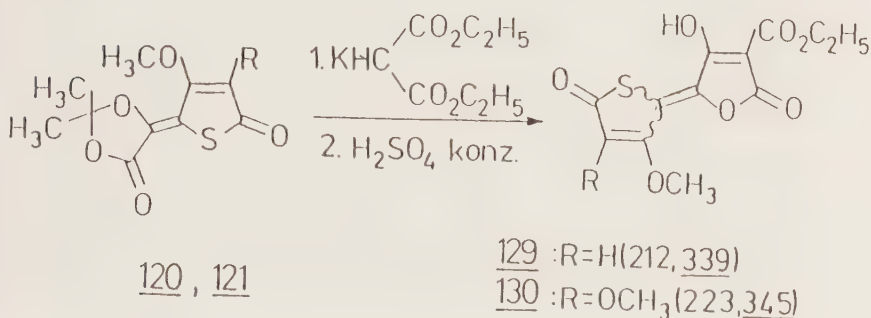


Abb.25: ¹H-NMR-Spektrum von 130 in CF₃COOH

Das NMR-Spektrum zeigt nur die Peaks eines Vinylprotons bei $\delta=6,07$, einer Methoxygruppe bei $\delta=3,98$ und eines Ethylesters. Eine IR-Bande bei 1780 cm^{-1} beweist, daß Ringschluß zum Lacton erfolgt ist.

Analog läßt sich auch 121 zu der Tetronsäure 130 umsetzen, allerdings ist die Ausbeute noch schlechter als bei 129. Wie auch bei der Umsetzung mit Methylat, so zeigt sich 120 auch hier vergleichsweise resistenter gegen die Säurespaltung. Im NMR-Spektrum (s.Abb.25), das wegen der schlechten Löslichkeit nur in Trifluoressigsäure gemessen werden konnte, erscheinen die Peaks der Methoxygruppen bei $\delta=4,37$ bzw. $4,15$. In den übrigen Eigenschaften ähnelt 130 stark seinem Analogen 129. Bei beiden Verbindungen wurde die Stereochemie nicht geklärt.

Die Umsetzung der Thioanhydride 20 und 23 mit den Phosphoranen 52 bzw. 53 führt jeweils zu nicht trennbaren Gemischen. Auch die Reaktion mit Methylentriphenylphosphoran führt zu keinem isolierbaren Produkt. Vermutlich wirken Thioanhydride analog den Anhydriden gegenüber stark basischen Phosphoranen als Acylierungsmittel. Die entstehenden Thiosäuren können dann mit noch vorhandenem Phosphoran oder Thioanhydrid Folgereaktionen eingehen.

6.3. Thioxocyclopentenone durch Umlagerung

Wie oben schon erwähnt, isomerisieren γ -Alkylidentetronsäureether wie 44 und ähnliche Lactone unter Einfluß von Basen zu Cyclopentendionderivaten. Da unseres Wissens eine solche Umlagerung der analogen Thiatetronsäureether bisher nicht beschrieben ist, untersuchten wir die Reaktion von 114 und 109 mit Base.

Beim Rühren von 114 mit Natriummethylat in Methanol verschwindet die Ausgangssubstanz schnell. Nach dem Ansäuern wird eine kristalline, braun gefärbte Verbindung isoliert. Nach Massenspektrum und Analyse ist die Substanz der Ausgangsverbindung isomer. Eine E,Z-Umlagerung scheidet aus, da mit Eisen(III)-chlorid eine schwarzbraune Farbreaktion zu beobachten ist. Im NMR-Spektrum erscheinen die Singulets der Methoxygruppen jetzt knapp nebeneinander bei $\delta=4,20$ und $4,23$. Das Vinylproton ist verschwunden, stattdessen tritt das Signal eines austauschbaren Protons im Offset auf. Im IR-Spektrum ist nur mehr eine Ketonbande bei 1690 cm^{-1} zu sehen, die Thiolactonbande bei 1680 cm^{-1} ist verschwunden. Das UV-Maximum zeigt zwar nur eine Verschiebung um etwa 20 nm , im Spektrum (s.

Abb.26) sieht man aber eine breite, in den sichtbaren Bereich bis über 500nm auslaufende, Absorption.

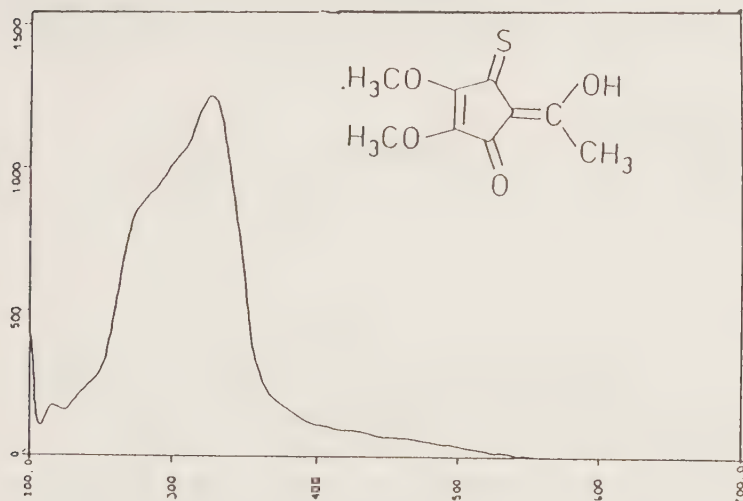
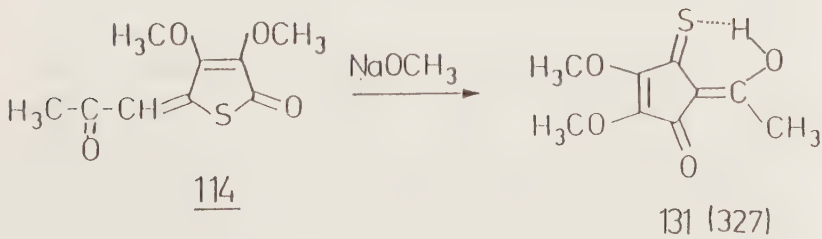


Abb.26: UV-Spektrum von 131 in Methanol

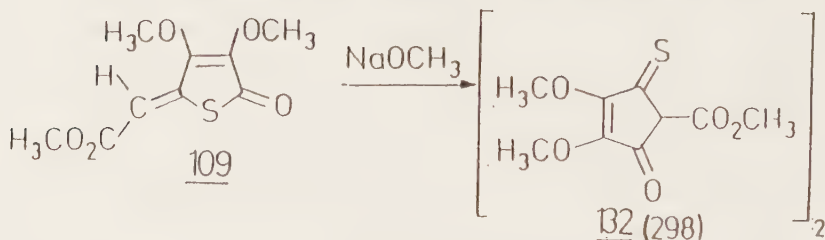
Eine solche Bande ist für Thioketone typisch. Die Umlagerung verläuft demnach analog zur Tetronsäure 45.



Die Substanz könnte in mehreren tautomeren Formen vorliegen. Gegen eine Struktur als acyliertes Cyclopentadienon spricht das UV-Spektrum mit der für Thione charakteristischen Bande, abgesehen von der bekannten Instabilität dieser Verbindungsklasse, die zur Dimerisation neigt. Ferner wäre eine Formulierung als acyliertes Cyclopentadienthion denkbar. Dagegen spricht die relative Unbeständig-

keit von Thionen. So bleibt die Formulierung 131, mit einer das Thion stabilisierenden Wasserstoffbrücke, als die wahrscheinlichste Struktur übrig.

Bei der Umsetzung von 109 mit Methylat tritt ebenfalls rasche Reaktion ein. Je nach Reaktionsbedingungen werden zwei verschiedene Produkte isoliert.



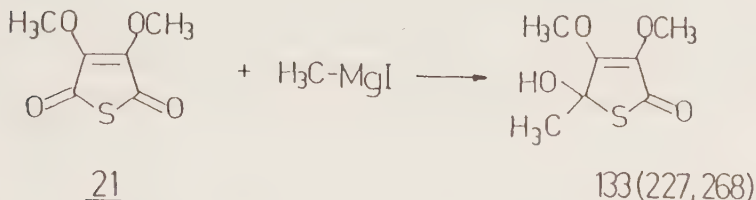
Bei Raumtemperatur entsteht eine leicht gelbliche Verbindung 132, nach Massenspektrum und Analyse ein Isomer von 109. Bei höherer Temperatur wird eine violett gefärbte Substanz 132a erhalten, die wegen ihrer Instabilität nicht vollständig charakterisiert werden konnte. Beide neuen Verbindungen reagieren auf der DC beim Besprühen nicht mit Eisen(III)-chlorid. Beim Stehen in Lösung geht 132a hauptsächlich in 132 über. Es handelt sich demnach vermutlich um ein temperaturabhängiges Gleichgewicht zwischen dem Cyclopentadienon 132a und seinem Dimeren. Bei der Aufnahme des Massenspektrums zersetzt sich das Dimer und man findet den Molpeak des Monomeren. Das Thion ist nicht durch eine Wasserstoffbrücke stabilisiert und deshalb nicht beständig.

7. Grignard-Reaktion eines Thioanhydrids

Wie Vorversuche ergaben, reagieren die Thioanhydride 23 und 21 mit nicht stabilisierten Wittigreagenzien wie Methylentriphenylphosphoran nicht zu aliphatisch substituierten Alkyldenverbindungen. Daher schien es eine sinnvolle Ergänzung der beschriebenen Versuche, eines der Thioanhydride mit einer metallorganischen Verbindung umzusetzen. Im Fall einer 1:1-Reaktion sollte durch Wasserabspaltung eine Alkyldenverbindung zugänglich sein.

21 setzt sich bereits bei -78° glatt mit Methylmagnesiumiodid um. Auch in Gegenwart eines Überschusses der Grignard-Verbindung isoliert man in sehr guter Ausbeute 133, das Produkt einer 1:1-Umsetzung. UV- und IR-Spektrum ähneln stark

denen von 38, dem Reduktionsprodukts von 21 mit Natriumborhydrid. Im NMR-Spektrum sieht man die Peaks der Methoxygruppen bei $\delta=4,23$ und $3,81$, das Signal der Methylgruppe bei $\delta=1,88$ und das Signal des Hydroxylprotons bei $\delta=3,8$.

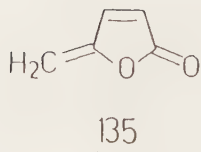
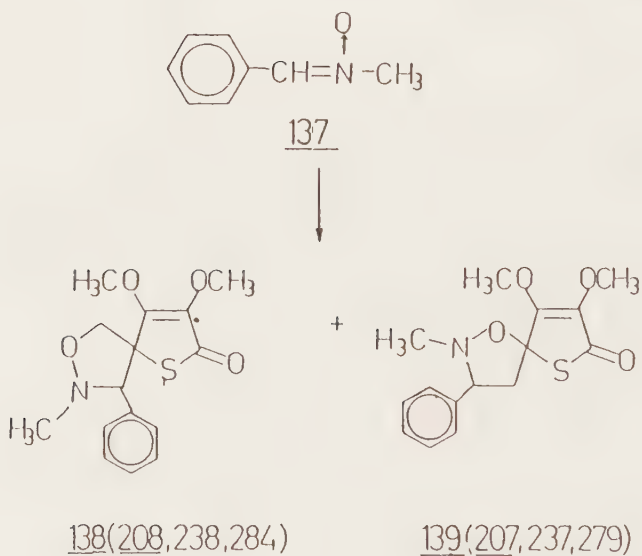
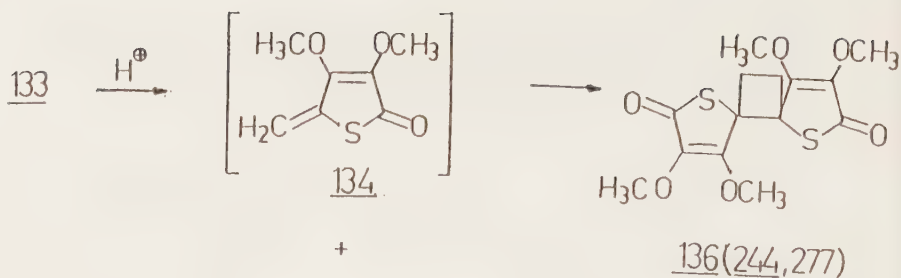


In siedendem Toluol in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure spaltet 133 Wasser ab. Dabei entsteht zunächst die Methylenverbindung 134, die leicht in das Dimere 136 übergeht und daher nicht isoliert werden konnte.

136 ist dem Schmelzpunkt und den Spektren nach eine sterisch einheitliche Verbindung. Die Struktur als 1,1,2,2-tetrasubstituiertes Cyclobutan ergibt sich aus seinem NMR-Spektrum. Die Protonen des Cyclobutanrings treten als Multipllett auf. Bei dem 1,1,3,3-substituierten Isomeren würde dagegen jedes Proton nur mit einem Nachbarn koppeln.

Die Neigung der Methylenverbindung zur Dimerisierung findet ihre Entsprechung in Protoanemonin 135. Wie 134 dimerisiert dieses "Kopf an Kopf"⁵¹.

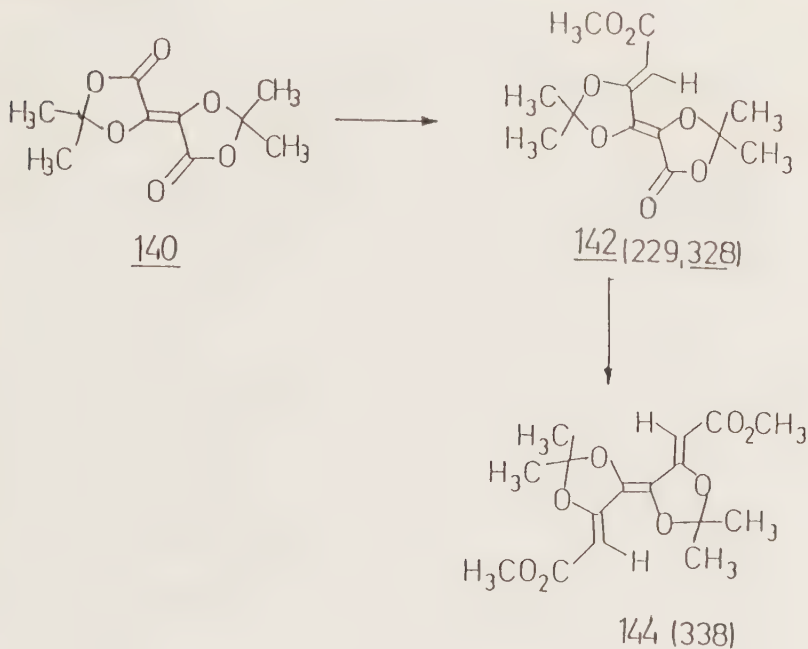
134 konnte zwar nicht rein isoliert werden, es schien aber nach dem Dünnschichtchromatogramm stets neben 136 vorzuliegen. Setzt man bei der Wasserabspaltung aus 133 das Nitron 137 zu, wird das [2+3]-Cycloaddukt erhalten. Leider war die Umsetzung nicht regioselektiv, es wurden die isomeren Spiroverbindungen 138 und 139, jeweils als Diastereomergemische, isoliert. Die Strukturzuordnung kann nach den NMR-Spektren erfolgen. Im Spektrum von 139 sind - im Gegensatz zu 138 - die Signale der Methylengruppe des Isoxazolin-Rings jeweils durch Kopplung mit dem benzyllischen Proton weiter aufgespalten. Die Grignard-Reaktion von Maleinsäurethioanhydriden dürfte eine allgemein anwendbare Methode zur Synthese von aliphatisch substituierten 5-Alkyliden-thiophen-2-on-Derivaten sein. Möglicherweise läßt sich das Verfahren auch zur Herstellung von Alkylidenitron- und -tetramsäuren verwenden, die nur schwer erhältlich sind.



8. Wittigreaktion von Dioxolanon- und Oxathiolanonderivaten

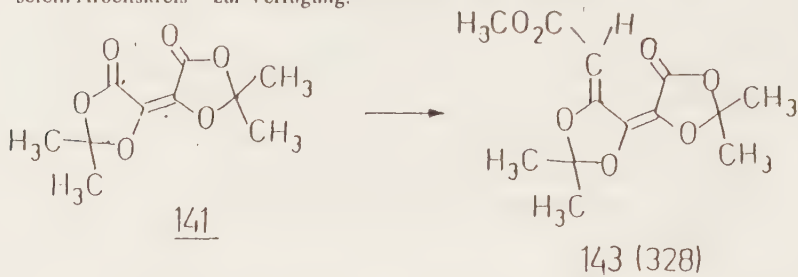
8.1. Sauerstoffverbindungen

Wie oben erwähnt, zeigten die Tetronsäurederivate 64 und 65 wider Erwarten keine Isomerisierung zum Sechsring. Eine mögliche Erklärung dieses Verhaltens war, daß das Gleichgewicht vollständig auf seiten des Fünfrings liege. Um dies zu klären, versuchten wir, Sechsringanaloge von 64 und 65 auf einem unabhängigen Weg zu erhalten. Nach Möglichkeit sollte Ringverengung zu Tetronsäurederivaten versucht werden.



Von Interesse schien uns in diesem Zusammenhang die Olefinierung von Verbindungen des Typs 140 zu Verbindungen wie 142. Nach einer eventuell möglichen selektiven Spaltung des Dioxolanonrings sollte Cyclisierung zum Pyronderivat 145 eintreten. Nach Spaltung des verbleibenden Acetals wäre Isomerisierung zum Fünfring denkbar.

Die Ausgangsverbindungen 140 und 141 standen nach Vorarbeiten in unserem Arbeitskreis⁵² zur Verfügung.



Die Olefinierung von Lactonen ist nur für aktivierte Verbindungen wie Vinylactone literaturbekannt⁵³. Tatsächlich reagieren aber 140 und 141 in siedendem Toluol langsam mit 41a. Nach etwa 30stündigem Erhitzen ist die Ausgangssubstanz verschwunden. In relativ guter Ausbeute von 50-55% können die Adipinsäurederivate 142 bzw. 143 isoliert werden. Beide liegen sterisch einheitlich vor. In den IR-Spektren von 142 und 143 tritt zusätzlich zu der Dioxolanonbande bei 1780cm⁻¹ die Carbonylbande eines Esters bei 1690 bzw. 1790cm⁻¹ auf.

142 wird bei längerer Reaktionsdauer zunehmend auch beidseitig zum Korksäurederivat 144 olefiniert, das keine Dioxolanonbande mehr zeigt.

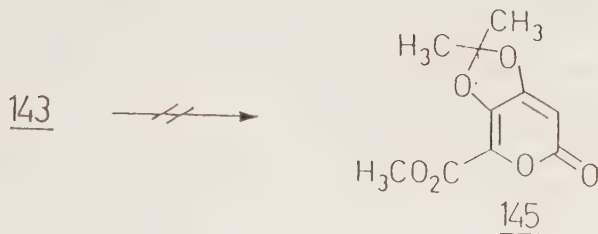
Das Vinylproton von 143 erscheint im NMR-Spektrum gegenüber dem entsprechenden Proton des Isomeren 142 um 1,2ppm tieffeldverschoben. Dies läßt auf enge räumliche Nachbarschaft des Protons mit der Lactoncarbonylgruppe, also Z,Z-Konfiguration von 143, schließen. Wir gehen davon aus, daß die Olefinierung von 140 aus sterischen Gründen analog verläuft, also zur Z,E- bzw. Z,E,Z-Verbindung. Sicherheit hierüber wäre aber nur durch Isomerisierungsversuche zu erlangen, die aus Zeitmangel bisher nicht durchgeführt wurden.

Da 142 und 144 nur schwer voneinander abtrennbar sind, wurde bei den weiteren Versuchen 143 eingesetzt.

Mit Natriummethylat tritt schnell Ringspaltung ein. Nach dem Ansäuern konnte aber nicht die erwartete Verbindung 145 isoliert werden. Das Reaktionsprodukt entzog sich der Identifikation durch schnelle Zersetzung. Mit Methylamin verläuft die Reaktion ähnlich unerfreulich.

Die wahrscheinliche Erklärung für den Fehlschlag unseres Planes ist, daß die durch Wittigreaktion entstehende Doppelbindung vermutlich Z-Konfiguration besitzt. Damit liegen die räumlichen Voraussetzungen für den Ringschluß zum Pyron nicht vor. Dies erklärt allerdings nicht die Zersetzlichkeit der Umsetzungsprodukte

von 143. Aufschluß hierüber müßten weitere Versuche unter Einschluß der Verbindungen 141 und 142 geben.



8.2. Schwefelverbindungen

Als Ausgangsverbindung für die analog geplante Synthese eines Thiapyrons stand das Bis-Oxathiolanon 146⁵⁰ zur Verfügung. Mit dem Phosphoran 41a reagiert 146 sehr träge. Erst nach etwa zehntägigem Kochen in Xylol ist die Ausgangssubstanz verschwunden.

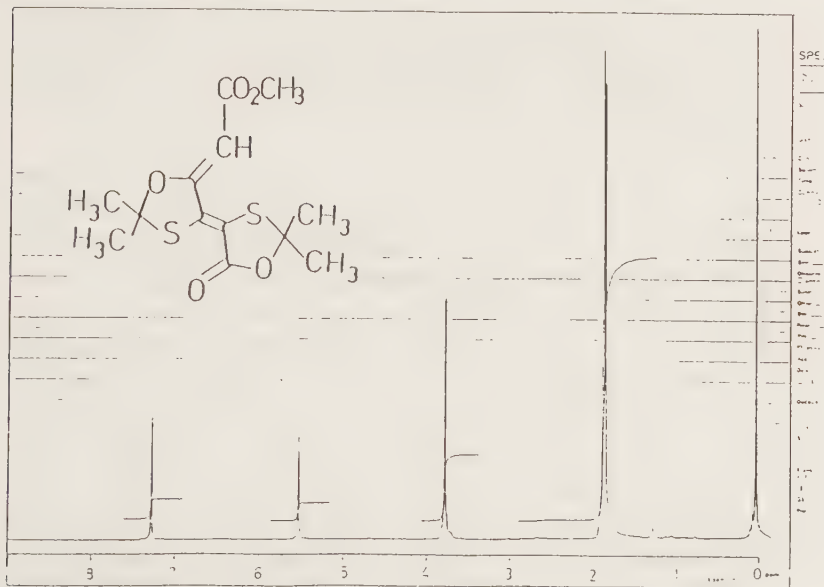
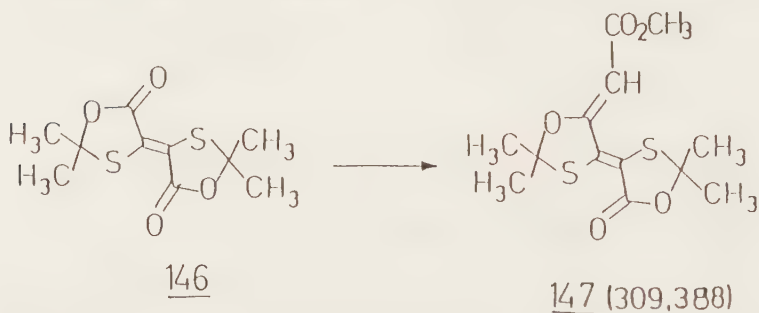


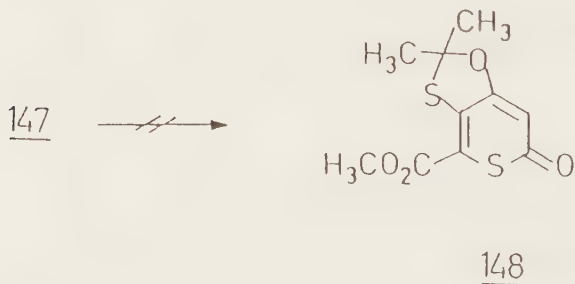
Abb.27: ^1H -NMR-Spektrum von 147 in CDCl_3

Da unter diesen Reaktionsbedingungen zahlreiche Nebenreaktionen zu erwarten sind, ist die Ausbeute an Olefinierungsprodukt 147 von 45% letztlich zufriedenstellend. Wie das NMR-Spektrum (s. Abb.27) zeigt, liegt auch 147 sterisch einheitlich vor. Die Substitution mit zwei Schwefelatomen verschiebt das UV-Maximum gegenüber 142 längerwellig, daher ist 147 gelb gefärbt. Eine Reaktion im Verhältnis 2:1 wurde nicht beobachtet.



Beim Rühren in Natriummethylatlösung verschwindet 147 rasch. Da aber nach Ansäuern nicht spontan Ringschluß zu 148 eintritt und das Primärprodukt sehr instabil ist, konnte auch hier der Verlauf der Umsetzung nicht aufgeklärt werden.

Vermutlich findet bei 147 oder dem Ringöffnungsprodukt auch Spaltung der Acetalgruppe statt. An den Folgeprodukten wäre dann zum Beispiel Oxidation der freien SH-Gruppe möglich.



9. Zusammenfassung

1. Als neue Derivate der Oxalessigsäure wurden das Anhydrid 14, die Imide 17, 18, 19, 85, 86, 95-97 und die Thioanhydride 21, 23 hergestellt.
2. Durch Hydridreduktion der (Thio-) Anhydride bzw. Imide erhält man entsprechend substituierte 5-Hydroxyfuranone (33), -thiophenone (37, 38) bzw. -pyrrolinone (34, 35). Die N- und S-Verbindungen lassen sich mit Diazomethan O-methylieren (zu 36, 39, 40).
3. Bei der Umsetzung der (Thio-) Anhydride bzw. Imide mit stabilisierten Phosphoranen erweisen sich die Imide als am reaktionsträgsten. Allgemein findet regioselektive Monoolefinierung statt; es entstehen Alkylidentetron-, -thiatetron- bzw. -tetramsäuren mit z.T. neuen Substituenten. Erstmals wurden N-Hydroxytetramsäurederivate (98, 100, 101) erhalten. In zwei Fällen entstanden bicyclische Verbindungen, das Pyrrolo[1,2-b]pyrazol 90 und das Pyrrolo[1,2-b]oxazol 99.

Abweichend vom üblichen Schema erhielt man die α -Tetronsäure- und α -Tetramsäurederivate 48 und 102. - Aus den Wittigprodukten 120/121 kann man Verbindungen herstellen, die zugleich Tetron- und Thiatetronsäure-derivate sind (129, 130).
4. Einige der durch Wittigreaktion erhaltenen Verbindungen lassen sich zu γ -Acyl-(thia-)tetronsäuren (64, 65, 123, 124) hydrolysieren. Aus den Spektren ergibt sich, daß die denkbare Umlagerung zu 5-Hydroxy-(thio-)pyronen (s. Schema Seite 28) nicht eintritt.

Die von K. Heyns und Mitarb. angenommene Struktur 61b konnte durch Zweitsynthese erhärtet werden.

5. Die methylatkatalysierte Umlagerung von Alkylidentetronsäureethern zu Cyclopentendionen (66, 67, 70) läßt sich analog auch mit Alkylidentthiatetronsäureethern durchführen; es entstehen Thioxocyclopentnone (131, 132).

6. 2,3-Dimethoxybernsteinsäurethioanhydrid (20) kann mit Wittigreagenzien einfach oder doppelt olefiniert werden (104, 106). Die Monoalkylidenverbindung (106) geht durch Methanolabspaltung in das Alkylidenderivat einer α -Thiatetronsäure (107) über, u.W. der erste Vertreter dieser Substanzklasse.
7. Erstaunlich glatt setzen sich auch einige Dioxolanone (140, 141) und das Oxathiolanon 146 mit Wittigreagenzien (unter Bildung von Adipinsäurederivaten 142, 143, 147 bzw. des Suberats 144) um.
8. Durch Umsetzung des Thioanhydrids 21 mit Methylmagnesiumiodid und anschließende Dehydratisierung wird das γ -Methylthiatetronsäurederivat 136 erhalten, das gewisse Ähnlichkeit mit dem Naturstoff Protoanemonin besitzt.

Die Reaktionsfolge kann wahrscheinlich allgemein zur Herstellung von Alkyliden-(thia-)tetron- und -tetramsäuren verwendet werden und ergänzt die Möglichkeiten, die die Wittigreaktion bietet.

10. Experimenteller Teil

Allgemeine Angaben

Meßgeräte:

Schmelzpunktsbestimmungsapparat nach Dr.Tottoli (Fa. Büchi)

UV-Spektrophotometer Uvikon 810 Anacom 220 (Kontron Analytik GmbH)

IR-Spektrophotometer 710B (Fa. Perkin-Elmer)

¹H-Kernresonanzspektrometer A-60, T-60 (Fa. Varian)

WP-80 (Fa. Brückner)

Massenspektrometer CH 7 (Fa. Varian)

C,H,N-Analyser Modell 185 (Fa. Hewlett-Packard)

Ein Teil der Elementaranalysen wurde im mikroanalytischen Labor I.Beetz, Kronach, durchgeführt.

Spektraldaten

Soweit bei den Angaben nicht anders vermerkt, gelten folgende Bedingungen:

UV-Spektren: Methanolische Lösungen; der Ige ist in Klammern nach der Wellenlänge des Maximums angegeben.

IR-Spektren: Festsubstanzen wurden in KBr gemessen, Öle als Film zwischen NaCl-Scheiben.

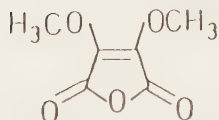
NMR-Spektren: 60MHz- bzw. 80MHz-Spektren, innerer Standard Tetramethylsilan, $\delta=0,00$

Massenspektren: Die Spektren wurden mit 70eV und 300 μ A aufgenommen. Es werden nur die Molekülpeaks angegeben.

Physikalische Daten

Die Schmelzpunkte sind in °C, nicht korrigiert, angegeben. Für die Dünnschichtchromatographie und zur Bestimmung der R_f-Werte wurden DC-Fertigfolien Kieselgel 60 F254 (Fa. Merck) verwendet. Zur Säulenchromatographie wurde Kieselgel Merck der Korngröße 0,06-0,2mm verwendet. Ein Teil der chromatographischen Trennungen (rotationschromatographisch) wurde mit einem Chromatotron Modell 7924T (Fa. Harrison Research) nach Herstellervorschrift ausgeführt (Plattenmaterial Kieselgel gipshaltig Merck).

1. 3,4-Dimethoxy-2,5-furandion (14)



a) 2g (1,14mmol) Dimethoxymaleinsäure werden mit 20mg FeSO_4 und 10ml Acetylchlorid 4h unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an Acetylchlorid wird abgedampft und der ölige Rückstand im Hochvakuum destilliert ($K_{p0,01}$ 72°). Das Destillat wird im gleichen Volumen Diisopropylether aufgenommen; im Eisfach kristallisieren farblose Nadeln aus.

Schnmp. 40° (aus Diisopropylether), Ausbeute 20%.

b) Man erhitzt 1,60g (10mmol) 1516 mit 1,98g (11mmol) NBS und 50mg Azobisisobutyronitril in 10ml trockenem CCl_4 unter Rückfluß, bis kein HBr mehr entweicht. Dann läßt man abkühlen, filtriert und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand wird destilliert und wie oben weiterbehandelt, Ausbeute 60%.

$\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_5$

158,11

Ber.:

C 45,58 H 3,83

Gef.:

C 45,41 H 4,00

UV:

304 (3,5)

IR:

3010, 2960, 2850, 1840, 1765, 1675

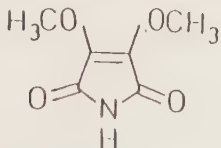
NMR(CDCl_3):

4,20(s)

MS:

158 (M^+)

2. 3,4-Dimethoxy-2,5-pyrroldion (17)



158mg (1mmol) 14 werden mit 80mg (1,1mmol) Ammoniumacetat in 4ml Eisessig 4h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen gießt man den Ansatz in 20ml Wasser und extrahiert zweimal mit je 10ml Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO₃-Lösung geschüttelt. Anschließend wird die Dichlormethan-Phase mit Natriumsulfat getrocknet und eingedampft und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert.

Leicht gelbliche Kristalle, die ab 110° sublimieren und bei 121° schmelzen, Ausbeute 60%.

C₆H₇NO₄

157,13

Ber.:

C 45,86 H 4,49 N 8,91

Gef.:

C 46,05 H 4,65 N 8,52

UV:

225(4,1), 330(2,7)

IR:

3230, 2950, 1790, 1720, 1690

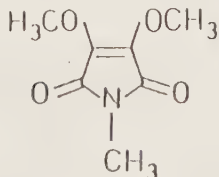
NMR(CDCl₃):

7,2-7,7(Anhebung der Grundlinie, D₂O, 1H),
4,12(s, 6H)

MS:

157 (M⁺)

3. 3,4-Dimethoxy-1-methyl-2,5-pyrroldion (18)



a) Man versetzt 157mg (1mmol) 17 unter Eiskühlung mit einem Überschuß ether.

Diazomethanolösung und einigen Tropfen Methanol. Nach beendeter Reaktion dampft man ein und kristallisiert den Rückstand aus Ligroin um.

Gelbliche Kristalle, Schmp. 65°, Ausbeute 80%.

b) Die Herstellung erfolgt analog zu 17 aus 316mg (2mmol) 14 und einem Überschuß Methylammoniumacetat in Eisessig, Ausbeute 80%.

C₇H₉NO₄

171,15

Ber.:

C 49,12 H 5,30 N 8,18

Gef.:

C 49,27 H 5,49 N 7,84

UV:

234(4,2), 348(2,8)

IR:

2950, 1715, 1685

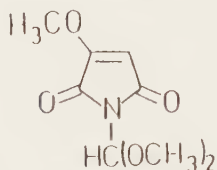
NMR(CDCl₃):

4,08(s, 6H), 2,95(s, 3H)

MS:

171 (M⁺)

4. 1-Dimethoxymethyl-3-methoxy-2,5-pyrroldion (19)



Man erhitzt 254mg (2mmol) 16¹⁷ in 10ml Trimethylorthoformiat 60h unter Rückfluß. Man dampft ein und kristallisiert aus Diisopropylether um. Farblose Nadeln, Schmp. 71°, Ausbeute 60%.

C₈H₁₁NO₅ 201,18

Ber.: C 47,76 H 5,51 N 6,96

Gef.: C 47,61 H 5,48 N 6,85

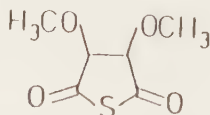
UV: 226(4,2), 298(3,0)

IR: 3100, 2930, 2825, 1775, 1715, 1635

NMR(CDCl₃): 5,95(s,1H), 5,58(s,1H), 4,03(s,3H), 3,53(s,6H)

MS: 201 (M⁺)

5. 3,4-Dimethoxy-3,4-dihydro-2,5-thiophendion (20)



Man löst 22,5g (0,1mol) Dimethoxybernsteinsäuredichlorid²¹ in 150ml trockenem Toluol und kühlt auf -25° ab. Man gibt 15,8g (0,2mol) trockenes Pyridin zu und leitet 30min H₂S ein, wobei die Temperatur nicht über -20° steigen soll. Anschließend saugt man vom ausgefallenen Pyridin-HCl ab und dampft ein. Der Rückstand kristallisiert beim Versetzen mit Ligroin. Farblose Nadeln, Schmp. 53° (aus Ligroin), Ausbeute 80%.

C₆H₈O₄S 176,19

Ber.: C 40,90 H 4,57 S 18,20

Gef.: C 40,66 H 4,73 S 18,07

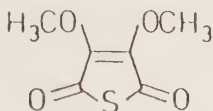
UV: 221(3,6)

IR: 1770(sh), 1720

NMR(CDCl₃): 4,33(s,2H), 3,74(s,6H)

MS: 176 (M⁺)

6. 3,4-Dimethoxy-2,5-thiophendion (21)



Man erhitzt 1,76g (10mmol) 20 mit 1,8g (10mmol) NBS und 50mg Azobisisobutyronitril in 10ml trockenem Tetrachlormethan unter Rückfluß, bis kein HBr mehr entweicht. Man läßt abkühlen, filtriert und dampft ein. Der ölige Rückstand wird in einer Kurzwegdestillationsbrücke im Hochvakuum destilliert. ($K_{p0,002}$ 82°). Das Destillat wird im gleichen Volumen Diisopropylether aufgenommen und kristallisiert im Eisfach. Die Mutterlauge enthält Verbindung 22 als Nebenprodukt des Ansatzes. Gelbe Nadeln, Schmp. 36°, Ausbeute 60%.

$C_6H_6O_4S$ 174,17

Ber.: C 41,38 H 3,47 S 18,41

Gef.: C 41,41 H 3,51 S 18,30

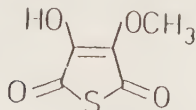
UV: 257(4,0), 365(3,1)

IR: 3050, 2940, 1730(sh), 1700, 1640

NMR($CDCl_3$): 4,18(s)

MS: 174 (M⁺)

7. 3-Hydroxy-4-methoxy-2,5-thiophendion (22)



a) Man isoliert 22 aus der Mutterlauge bei der Herstellung von 21. Reinigung säulenchromatographisch, Laufmittel Chloroform/Essigester/Essigsäure 1:1:0,05, Rf-Wert: 0,35.

b) Man erhitzt 174mg (1mmol) 21 mit 135mg (1mmol) LiI in 10ml trockenem Pyridin 2h unter Rückfluß. Man dampft ein und nimmt den Rückstand in Methanol auf. Man säuert mit Ionenaustauscher an und dampft ein. Die Isolierung erfolgt chromatographisch wie bei a).

Gelbe Kristalle Schmp. 96°, (Tetrachlormethan), Ausbeute 40%, braune $FeCl_3$ -Reaktion.

$C_5H_4O_4S$ 160,14

Ber.: C 37,50 H 2,52 S 20,02

Gef.: C 37,40 H 2,62 S 20,06

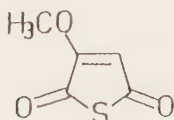
UV: 257(4,1), 389(3,2)

IR: 3360, 3000, 2950, 2850, 1735, 1682, 1630

NMR($CDCl_3$): 6,05(s,breit, D_2O), 4,27(s,3H)

MS: 160 (M⁺)

8. 3-Methoxy-2,5-thiophendion (23)



Man löst 352mg (2mmol) 20 in 20ml trockenem Dichlormethan und gibt 500mg (1mmol) Bortribromid zu. Man läßt 1h bei Raumtemperatur rühren und tropft dann 304mg (2mmol) DBU in wenig Dichlormethan zu. Man dampft ein und filtriert über eine Kieselgelsäule. Elutionsmittel Cyclohexan/Essigester 2:1. Man dampft das Eluat ein und nimmt in Diisopropylether auf. 23 kristallisiert beim Stehen aus. Farblose Nadeln, Schmp. 98° (aus Diisopropylether), Ausbeute 35%.

$C_5H_4O_3S$ 144,14

Ber.: C 41,66 H 2,80 S 22,24

Gef.: C 41,86 H 2,82 S 22,14

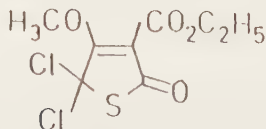
UV: 253(4,1), 319(3,0)

IR: 3095, 2950, 1730, 1680, 1620

NMR($CDCl_3$): 6,10(s,1H), 4,04(s,3H)

MS: 144 (M^+)

9. Ethyl(5,5-dichlor-2,5-dihydro-4-methoxy-2-oxo-3-thienyl)carboxylat (26)



Man suspendiert 2,02g (10mmol) 24 in 20ml trockenem Toluol und tropft 3g (22mmol) Sulfurylchlorid zu. Man läßt über Nacht rühren, entfernt die flüchtigen Bestandteile im Vakuum, nimmt in Toluol auf und dampft erneut ein. Zur weiteren Reinigung kann man im Hochvakuum destillieren. Farbloses Öl, $Kp_{0,01}$ 104°, Ausbeute 85%.

$C_8H_8Cl_2O_4S$ 271,11

Ber.: C 35,44 H 2,97 S 11,83 Cl 26,15

Gef.: C 35,40 H 3,04 S 11,73 Cl 26,01

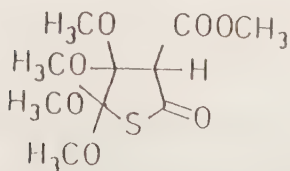
UV: 238(3,7)

IR: 2960, 1730, 1710, 1630

NMR($CDCl_3$): 4,44(q, $J=7$ Hz, 2H), 4,30(s, 3H), 1,39(t, $J=7$ Hz, 3H)

MS: 271 (M^+)

10. Methyl(tetrahydro-4,4,5,5-tetramethoxy-2-oxo-3-thienyl)carboxylat (27)



Man versetzt eine Lösung von 540mg (2mmol) 26 in 10ml trockenem Methanol mit 270mg (5mmol) Na-Methylat und läßt 2h bei Raumtemperatur rühren. Man säuert mit Ionenaustauscher an, dampft ein und isoliert 27 durch Säulenchromatographie über Kieselgel. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 1:1, Rf-Wert: 0,25. Man dampft die Fraktionen ein und nimmt den Rückstand in Diisopropylether auf. 27 kristallisiert im Eifach aus.

Farblose Kristalle, Schmp. 71° (aus Diisopropylether), Ausbeute 10%.

C₁₀H₁₆O₇S

280,29

Ber.: C 42,85 H 5,75 S 11,44

Gef.: C 43,05 H 5,54 S 11,45

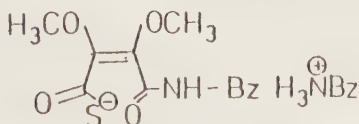
UV: 246(3,9)

IR: 3000, 2955, 2845, 1760, 1720

NMR(CDCl₃): 4,33(s,1H), 4,20(s,3H), 3,76(s,6H), 3,43(s,6H)

MS: 280 (M⁺)

11. Benzylammonium-3-(N-benzylcarbamoyl)-2,3-dimethoxythiopropenoat (28)



Zu einer Lösung von 174mg (1mmol) 21 in 10ml Ether tropft man bei Raumtemperatur 215mg (2mmol) Benzylamin zu. Nach kurzer Zeit fällt 28 rein aus. Gelbes Pulver, Zersetzung ab 90°, Ausbeute fast quantitativ.

C₂₀H₂₄N₂O₄S

388,48

Ber.: C 61,84 H 6,23 N 7,21 S 8,25

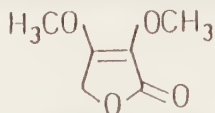
Gef.: C 61,54 H 5,77 N 7,13 S 8,24

UV: 210(4,4), 258(4,1)

IR: 3400, 3105, 2960, 1655, 1590, 1515, 1455, 1430

NMR(d₆-DMSO): 8,3(breit, 1H, D₂O), 7,50-7,30(s, 12H, davon 2H D₂O), 4,32(d, nach Austausch s, 2H), 4,11(s, 2H), 3,74(s, 3H), 3,50(s, 3H)

12. 3,4-Dimethoxyfuran-2(5H)on (29)



a) Zu einer Lösung von 316mg (2mmol) 14 in trockenem THF gibt man 100mg NaBH₄. Nach beendeter Reaktion (nach etwa einer Woche) säuert man mit verdünnter Salzsäure an, extrahiert mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase und dampft ein. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Elution mit Cyclohexan/Essigester 2:1) und eingedampft, Ausbeute 30%.

b) Man versetzt eine Suspension von 512mg (2mmol) 59 in 20ml trockenem Methanol mit 108mg (2mmol) Natriummethylat. Nach 30min Rühren bei Raumtemperatur wird mit Ionenaustauscher angesäuert, filtriert und eingeengt. Man trennt den Rückstand säulenchromatographisch auf. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, R_f-Wert: 0,30.

Farbloses Öl, das im Gefrierfach kristallisiert, Ausbeute 40%.

C₆H₈O₄ 144,13

Ber.: C 50,00 H 5,60

Gef.: C 49,72 H 5,89

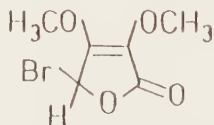
UV: 233(3,0)

IR: 2940, 2840, 1765, 1670

NMR(CDCl₃): 4,63(s,2H), 4,11(s,3H), 3,95(s,3H)

MS: 144 (M⁺)

13. 5-Bromo-3,4-dimethoxyfuran-2(5H)on (30)



Man löst 284mg (2mmol) 29 in 20ml trockenem Tetrachlormethan und gibt 394mg (2,2mmol) NBS und 10mg Azobisisobutyronitril zu. Man erhitzt eine Stunde unter Rückfluß, filtriert, dampft ein und destilliert den Rückstand im Kugelrohr (K_P 0,005/120°).

Farbloses Öl, Ausbeute 75%.

C₆H₇BrO₄ 223,02

Ber.: C 32,31 H 3,16 Br 35,83

Gef.: C 32,31 H 3,16 Br 34,24

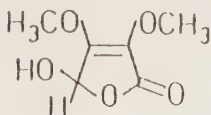
UV: 251(2,4)

IR: 2970, 2930, 2830, 1775, 1675

NMR(CDCl₃): 6,56(s,1H), 4,21(s,3H), 3,95(s,3H)

MS: 222/224 (M⁺)

14. 5-Hydroxy-3,4-dimethoxyfuran-2(5H)on (33)



Man löst 316mg (2mmol) **14** in 10ml trockenem THF und kühlt auf -78° ab. Man gibt 1016mg (4mmol) Li(tBu)₃AlH zu und hält etwa 8h auf -78° bis die Ausgangssubstanz verschwunden ist. Dann säuert man mit Ionenaustauscher an, filtriert, dampft ein und trennt den Rückstand rotationschromatographisch auf. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,15. Als Nebenprodukt (Rf-Wert: 0,30) entsteht **29** in etwa 10-20% Ausbeute. Farblose Kristalle, Schmp. 30° (aus Diisopropylether), Ausbeute 50%.

C₆H₆O₅

160,13

Ber.:

C 45,01 H 5,04

Gef.:

C 45,08 H 4,95

UV:

318(4,2)

IR:

3600-3100, 2980, 2830, 1750, 1685

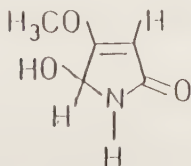
NMR(CDCl₃):

5,90(s, 1H), 5,5-4,5(breit, 1H, D₂O), 4,17(s, 3H), 3,90(s, 3H)

MS:

160 (M⁺)

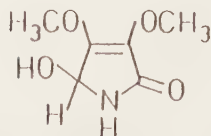
15. 5-Hydroxy-4-methoxypyrrol-2(5H)on (34)³¹



Man löst 254mg (2mmol) **16** in 10ml Methanol und gibt 100mg NaBH₄ zu. Nach beendeter Reaktion säuert man mit Ionenaustauscher an, filtriert und dampft ein. Der Rückstand wird aus Methanol/Wasser (2:1) umkristallisiert. Farblose Kristalle, Schmp. 159° (Lit.163°), Ausbeute 80%.

Die physikalischen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.

16. 5-Hydroxy-3,4-dimethoxypyrrol-2(5H)on (35)



Zu einer Lösung von 314mg (2mmol) 17 in 10ml THF gibt man einen Überschuß NaBH₄. Nach beendeter Reaktion säuert man mit Ionenaustauscher an, filtriert, dampft ein und kristallisiert um.

Farblose Kristalle, Schmp. 159°, Ausbeute 70%.

C₆H₉NO₄ 159,14

Ber.: C 45,28 H 5,70 N 8,80

Gef.: C 45,30 H 5,62 N 8,64

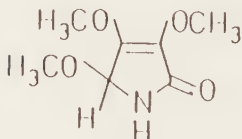
UV: 213(3,7), 254(3,5)

IR: 3270, 2990, 2840, 1670

NMR(d₆-DMSO): 7,90(breit, 1H, D₂O), 6,20(d, J=8Hz, 1H), 5,27(dd, nach Austausch s, J₁=8Hz, J₂=2Hz, 1H), 4,02(s, 3H), 3,78(s, 3H)

MS: 159 (M⁺)

17. 3,4,5-Trimethoxypyrrol-2(5H)on (36)



Man löst unter Eiskühlung 318mg (2mmol) 35 in 20ml ether. Diazomethanlg. und gibt 10ml Methanol zu. Nach beendeter Reaktion dampft man schonend ein und kristallisiert den Rückstand um.

Farblose Kristalle, Schmp. 63° (aus Diisopropylether), Ausbeute 70%.

C₇H₁₁NO₄ 173,17

Ber.: C 48,55 H 6,40 N 8,09

Gef.: C 48,66 H 6,35 N 8,07

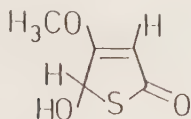
UV: 210(3,9), 256(3,4)

IR: 3150, 3000, 2920, 2860, 2810, 1695, 1665

NMR(CDCl₃): 6,6(breit, D₂O, 1H), 5,30(d, J=2Hz, nach Austausch s, 1H), 4,10(s, 3H), 3,92(s, 3H), 3,32(s, 3H)

MS: 173 (M⁺)

18. 5-Hydroxy-4-methoxythiophen-2(5H)on (37)

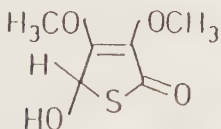


Man rührt 144mg (1mmol) 23 in 10ml trockenem THF nach Zugabe von 100mg NaBH₄ eine Stunde bei Raumtemperatur, säuert dann vorsichtig mit saurem Ionenaustauscher an, filtriert und dampft ein. Den Rückstand filtriert man über Kieselgel (Elutionsmittel Dichlormethan), dampft ein und kristallisiert aus Diisopropylether um.

Farblose Nadeln, Schmp. 84°, Ausbeute 50%.

C ₅ H ₆ O ₃ S	146,16
Ber.:	C 41,09 H 4,14 S 21,93
Gef.:	C 40,92 H 4,31 S 21,77
UV :	229(4,0), 268(3,3)
IR:	3300(breit), 2920, 1650(sh), 1595
NMR(CDCl ₃):	6,12(s,1H) 5,48(s,1H), 3,97(s,3H), 3,5(breit,D ₂ O,1H)
MS:	146 (M ⁺)

19. 5-Hydroxy-3,4-dimethoxythiophen-2(5H)on (38)

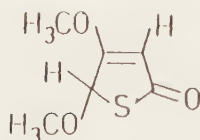


Man rührt 348mg (2mmol) 21 und 100mg NaBH₄ in 10ml trockenem THF bei Raumtemperatur, bis die gelbe Farbe verschwunden ist. Man säuert mit Ionenaustauscher an, filtriert über Kieselgel (Elutionsmittel Cyclohexan/Essigester 2:1) und dampft ein. 21 kristallisiert aus Diisopropylether.

Farblose Kristalle, 62° (aus Diisopropylether), Ausbeute 60%.

C ₆ H ₈ O ₄ S	176,19
Ber.:	C 40,90 H 4,58 S 18,20
Gef.:	C 40,89 H 4,50 S 18,18
UV:	237(3,7), 282(3,3)
IR:	3600-3100, 3000, 2940, 2840, 1685, 1625
NMR(CDCl ₃):	5,90(s,1H), 4,17(s,3H), 3,82(s,3H), 3,8-3,3(breit,1H,D ₂ O)
MS:	176 (M ⁺)

20. 4,5-Dimethoxythiophen-2(5H)on (39)



Man löst 146mg (1mmol) 37 in 10ml Methanol und versetzt unter Eiskühlung mit 30ml ether. Diazomethanolösung. Nach beendeter Reaktion dampft man ein und kristallisiert den Rückstand um.

Farblose Kristalle, Schmp. 71° (aus Diisopropylether), Ausbeute 80%.

C₆H₈O₃S 160,19

Ber.: C 44,99 H 5,03 S 20,01

Gef.: C 45,04 H 5,10 S 20,05

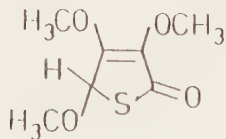
UV: 228(4,0), 267(3,5)

IR: 3080, 2930, 1675, 1615

NMR(CDCl₃): 6,05(s,1H), 5,56(s,1H), 3,95(s,3H), 3,44(s,3H)

MS: 160 (M⁺)

21. 3,4,5-Trimethoxythiophen-2(5H)on (40)



Man versetzt 176mg (1mmol) 38 unter Eiskühlung mit einem Überschuß Diazomethanolösung und einem Tropfen Bortrifluoridetherat. Nach vollständiger Umsetzung zieht man die flüchtigen Bestandteile ab und destilliert den Rückstand im Kugelrohr.

Farbloses Öl, K_{p0,1} 120°, Ausbeute 80%.

C₇H₁₀O₄S 190,21

Ber.: C 44,20 H 5,30 S 16,85

Gef.: C 44,48 H 5,33 S 15,48

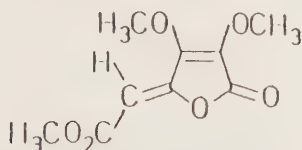
UV: 281(3,7), 237(2,4)

IR: 2995, 2940, 2820, 1695, 1640

NMR(CDCl₃): 5,86(s,1H), 4,20(s,3H), 3,89(s,3H), 3,42(s,3H)

MS: 190 (M⁺)

22. (Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)acetat (43a)



316mg (2mmol) 14 werden unter N_2 in 5ml trockenem Dioxan mit 670mg (2mmol) 41a 1h unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen dampft man ein und nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf. 43a kristallisiert im Eisfach aus. Die Mutterlauge enthält noch ein Gemisch aus 43a und seinem (E)-Isomeren, das säulenchromatographisch isoliert werden kann (Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,32) (NMR-Spektrum s. Abb.8).

Farblose Nadeln, Schmp. 93° (aus Methanol), Ausbeute 40%.

$C_{7}H_{10}O_6$ 214,17

Ber.: C 50,47 H 4,71

Gef.: C 50,35 H 4,83

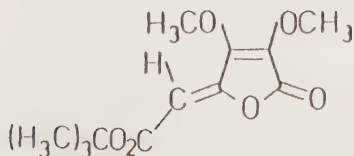
UV: 306(4,1)

IR: 3120, 2990, 2935, 1780, 1680, 1600, 1585

NMR($CDCl_3$): 5,57(s,1H), 4,20(s,3H), 4,03(s,3H), 3,80(s,3H)

MS: 214 (M^+)

23. (Z)-tert.-Butyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)acetat (43b)



Die Herstellung erfolgt analog zu 43a aus 316mg (2mmol) 14 und 752mg (2mmol) tert.-Butoxycarbonylmethylentriphenylphosphoran 41b.

Farblose Nadeln, Schmp. 91° (aus Diisopropylether), Ausbeute 20%.

$C_{12}H_{16}O_6$ 256,25

Ber.: C 56,25 H 6,29

Gef.: C 56,29 H 6,27

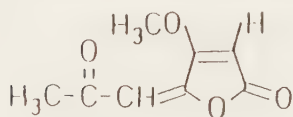
UV: 263(4,1)

IR: 2960, 1775, 1690, 1650

NMR($CDCl_3$): 1,53(s,9H), 4,06(s,3H), 4,21(s,3H), 5,58(s,1H)

MS: 256 (M^+)

24. 4-Methoxy-5-(2-oxopropyliden)furan-2(5H)on (44)



Man erhitzt 384mg (3mmol) Methoxymaleinsäureanhydrid und 955mg (3mmol) Acetylmethylentriphenylphosphoran in 5ml trockenem Dioxan unter N_2 1h unter Rückfluß. Man dampft ein und löst den Rückstand in wenig heißem Methanol. 44 kristallisiert im Eisfach aus.

Farblose Nadeln, Schmp. 98° (aus Methanol), Ausbeute 60%.

$C_8H_8O_4$

168,15

Ber.:

C 57,14 H 4,80

Gef.:

C 57,16 H 4,77

UV:

272(4,3)

IR:

3100, 3040, 2930, 1790, 1760, 1660, 1605

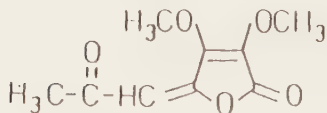
NMR($CDCl_3$):

6,83(s,1H), 5,50(s,1H), 4,10(s,3H), 2,55(s,3H)

MS:

168 (M^+)

25. 3,4-Dimethoxy-5-(2-oxopropyliden)furan-2(5H)on (45)



Man erhitzt 316mg (2mmol) 14 und 637mg (2mmol) Acetylmethylentriphenylphosphoran in 10ml trockenem Dioxan 90min unter Rückfluß. Die Lösung wird eingedampft und der Rückstand in wenig Methanol aufgenommen. 45 kristallisiert im Eisfach aus. In der Mutterlauge ist in geringer Menge 67 als Nebenprodukt enthalten, das rotationschromatographisch isoliert werden kann (Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1).

Farblose Nadeln, Schmp. 85° (aus Methanol), Ausbeute 60%.

$C_9H_{10}O_5$

198,17

Ber.:

C 54,55 H 5,09

Gef.:

C 54,56 H 5,07

UV:

270(4,0)

IR:

1795, 1670, 1650, 1630

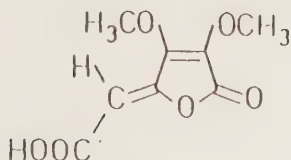
NMR($CDCl_3$):

5,77(s,1H), 4,25(s,3H), 4,13(s,3H), 2,53(s,3H)

MS:

198 (M^+)

26. (Z)-(2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)essigsäure (46)

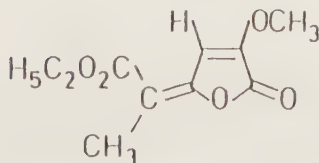


Man löst 256mg (1mmol) 43b in 20ml trockenem Toluol und gibt 10mg p-Toluolsulfonsäure zu. Man erhitzt etwa 1h unter Rückfluß, bis die Ausgangssubstanz verschwunden ist. Beim Abkühlen kristallisiert 46 aus. Farblose Nadeln, Schmp. 226° (aus Toluol), Ausbeute 80%.

$C_8H_8O_6$	200,15
Ber.:	C 48,01 H 4,03
Gef.:	C 48,00 H 4,02
UV:	264(3,9)
IR:	3500-2600, 1790, 1700(sh), 1660
NMR(d_6 -DMSO):	3,92(s,3H), 4,14(s,3H), 5,48(s,1H)
MS:	200 (M ⁺)

27. (E)-Ethyl[2-(2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-furyliden)propanoat] (48) und (E),(Z)-Ethyl[2-(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)propanoat] (49)

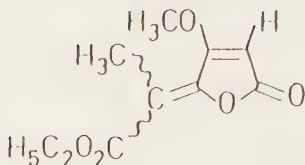
Die Herstellung erfolgt analog zu 43a aus 384mg (3mmol) 13 und 1090mg (3mmol) Triphenylphosphoranylidpropansäureethylester. Die Aufarbeitung erfolgt säulenchromatographisch. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 3:2.



48: Rf-Wert: 0,14.

Farblose Nadeln, Schmp. 82° (aus Diisopropylether), Ausbeute 25%.

$C_{10}H_{12}O_5$	212,20
Ber.:	C 56,60 H 5,69
Gef.:	C 56,61 H 5,70
UV:	318(4,3)
IR:	3160, 3000, 2940, 1790, 1715, 1635
NMR($CDCl_3$):	7,40(s,1H), 4,33(q, J=7 Hz, 2H), 3,95(s,3H), 2,10(s,3H), 1,40(t,3H)
MS:	212 (M ⁺)



49: Rf-Wert: 0,22.

Farblose Nadeln, Schmp. 76-78° (aus Diisopropylether), Ausbeute 35%.

C₁₀H₁₂O₅ 212,20

Ber.: C 56,60 H 5,69

Gef.: C 56,48 H 5,73

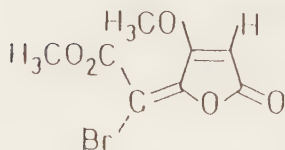
UV: 270(4,3)

IR: 3120, 2990, 2940, 1785, 1720, 1690, 1615

NMR(CDCl₃): 5,48 u. 5,37(s, 1H), 4,35(q, 2H), 4,05 u. 3,95(s, 3H), 2,13 u. 2,20(s, 3H), 1,34(t, 3H)

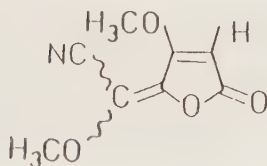
MS: 212 (M⁺)

28. (Z)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)bromacetat (51)¹⁷



Man erhitzt 256mg (2mmol) 13 und 825mg (2mmol) 50 in 10ml Dioxan 90min unter Rückfluß. Man dampft ein und nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf. Im Eifach erfolgt Kristallisation. Schmelzpunkt 129° (Lit.: 129°) Ausbeute 40%. Die Spektren der Substanz stimmten mit den Angaben für Verbindung 78 der Dissertation Koser überein.

29. (2,5-Dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)methoxyacetonitril (56)



Die Herstellung erfolgt analog zu 43a aus 384mg (3mmol) 13 und 1,1g (3mmol) Methoxytriphenylphosphoranylidencetonitril 52.

Farblose Nadeln, Schmp. 133° (aus Methanol), Ausbeute 30%.

C₈H₇O₃N 165,15

Ber.: C 53,04 H 3,90 N 7,73

Gef.: C 53,13 H 4,02 N 7,68

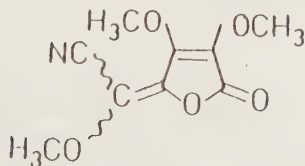
UV: 293(4,1)

IR: 3130, 2960, 2860, 2215, 1820, 1660, 1615

NMR(CDCl₃): 5,42(s,1H), 4,07(s,3H), 4,00(s,3H)

MS: 165 (M⁺)

30. (2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)methoxyacetonitril (57)



Die Herstellung erfolgt analog zu 43a aus 316mg (2mmol) 14 und 610mg (2mmol) 52.

Farblose Nadeln, Schmp. 75° (aus Methanol), Ausbeute 25%.

C₉H₉NO₅ 211,17

Ber.: C 51,19 H 4,30 N 6,63

Gef.: C 51,17 H 4,29 N 6,56

UV: 299(4,2)

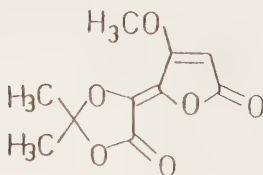
IR: 3000, 2940, 2840, 2220, 1780, 1650

NMR(CDCl₃): 4,26(s,3H), 4,03(s,3H), 3,92(s,3H)

MS: 211 (M⁺)

31. (E)- u. (Z)-5-(2,5-Dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (58a u. 58b)

Man gibt zu einer Suspension von 1,37g (3mmol) (2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-yl)triphenylphosphoniumbromid⁵⁴ in 10ml trockenem Dioxan unter Stickstoff 336mg (3mmol) Diazabicyclooctan (DABCO). Man läßt 5min bei 50° rühren, gibt dann 384mg (3mmol) 13 zu und hält noch eine Stunde auf 40°. Man läßt den Ansatz abkühlen, filtriert und dampft ein. Der Rückstand wird in möglichst wenig Methanol gelöst. Beim Abkühlen auf -30° kristallisieren 58a und 58b als Mischung aus. Die Trennung gelingt durch Chromatographie, Laufmittel Chloroform/Essigester 4:1. Man erhält zwei Fraktionen:



58a: Rf-Wert: 0,65.

Farblose Kristalle (aus Acetonitril), Schmp. 185° (Zersetzung), Ausbeute 45%.

C₁₀H₁₀O₆

226,18

Ber.:

C 53,10 H 4,46

Gef.:

C 53,00 H 4,55

UV:

308(4,2)

IR:

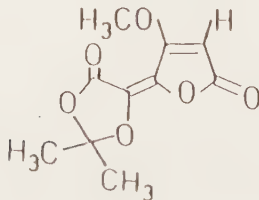
3100, 2990, 1790, 1750, 1670, 1600, 1585

NMR(CDCl₃):

5,40(s,1H), 4,04(s,1H), 1,73(s,6H)

MS:

226 (M⁺)



58b: Rf-Wert: 0,40.

Farblose Nadeln (aus Chloroform), Schmp. 180° (Zersetzung), Ausbeute 15%.

C₁₀H₁₀O₆

226,18

Ber.:

C 53,10 H 4,46

Gef.:

C 52,91 H 4,44

UV:

313(4,3)

IR:

3110, 3000, 2950, 1800, 1785, 1755, 1600

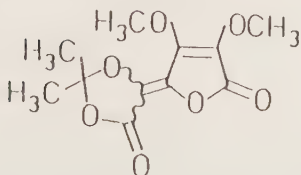
NMR(CDCl₃):

5,32(s,1H), 4,08(s,1H), 1,77(s,6H)

MS:

226 (M⁺)

32. 5-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (59)



Die Herstellung erfolgt analog zu **58** aus 474mg (3mmol) **14**, 1,37g (3mmol) (2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-yl)triphenylphosphoniumbromid und 336mg (3mmol) DABCO.

Farblose Kristalle, Schmp. 198° (aus Acetonitril/Diisopropylether 1:4), Ausbeute 50%.

$C_{11}H_{12}O_7$ 256,21

Ber.: C 51,57 H 4,72

Gef.: C 51,51 H 4,79

UV: 314(4,2)

IR: 2995, 2950, 1790, 1760, 1672, 1630

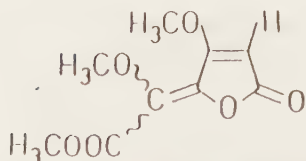
NMR($CDCl_3$): 4,11(s,3H), 3,88(s,3H), 1,60(s,6H)

MS: 256 (M^+)

33. Umsetzung von **59 mit Methylamin**

512mg (2mmol) **59** wurden in 10ml Methanol bei Raumtemperatur mit 220mg (entspricht 2,2mmol) einer 30%igen ethanolischen Methylaminlösung 1h gerührt. Nach dem Eindampfen wurde der kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert und nach Schmelzpunkt und spektralen Daten als N,N'-Dimethyloxamid identifiziert.

Farblose Kristalle, Schmp. 210° (aus Wasser, Lit⁵⁵, 210° bzw. 217°), Ausbeute 60%.

34. Methyl(3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)methoxyacetat (60)

Man gibt unter N_2 60mg (entsprechend 2mmol) Natriumhydridsuspension zu 10ml trockenem DMSO und erhitzt 30min auf 80° , bis sich alles gelöst hat. Man läßt auf Raumtemperatur abkühlen und gibt 990mg (2mmol) Methoxy-methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoniumbromid zu. Man läßt 10min bei Raumtemperatur rühren, gibt dann 256mg (2mmol) 13 zu und läßt über Nacht stehen. Man gießt in 100ml Wasser und extrahiert dreimal mit Ether. Die vereinigten Etherphasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird rotationschromatographisch aufgetrennt. Laufmittel Cyclohexan/Chloroform/Essigester 4:1:1.

Man erhält die (E)-Form rein und als weitere Fraktion ein Gemisch von (E)- und (Z)-Form. Gesamtausbeute 70%.

(E)-Isomer 60b: Rf-Wert: 0,10.

Farblose Kristalle, Schmp. 111° (aus Diisopropylether), Ausbeute 30%.

$C_9H_{10}O_6$

214,17

Ber.: C 50,47 H 4,71

Gef.: C 50,27 H 4,66

UV.: 290(4,1)

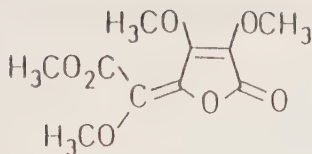
IR.: 3100, 2930, 1770, 1710, 1640, 1585

NMR($CDCl_3$): 5,30(s,1H), 4,02(s,3H), 3,96(s,3H), 3,90(s,3H),

MS: 214 (M^+)

35. (E)- und (Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)methoxyacetat (61)

Zu einer Lösung von 200mg (2mmol) Na-dimethylsulfoxylat in 10ml trockenem DMSO, die wie oben hergestellt wurde, gibt man unter N_2 bei 15° 990mg (2mmol) Methoxy-methoxycarbonylmethyltriphenylphosphoniumbromid und läßt 10min bei Raumtemperatur rühren. Dann gibt man 316mg (2mmol) 14 zu und läßt weitere 2h bei Raumtemperatur rühren. Man gießt den Ansatz in 50ml Wasser und extrahiert dreimal mit je 50ml Ether. Die vereinigten Etherphasen werden einmal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch rotationschromatographische Trennung erhält man die Stereoisomeren. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1.



61a, (Z)-Isomer: Rf-Wert: 0,20.

Farblose Nadeln, Schmp. 89° (aus Ether), Ausbeute 60%.

$C_{10}H_{12}O_7$ 244,20

Ber.: C 49,19 H 4,95

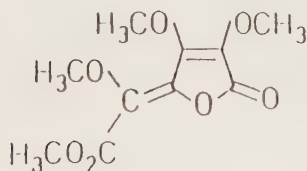
Gef.: C 49,14 H 5,00

UV: 296(4,1)

IR: 3000, 2940, 2840, 1770, 1710, 1640

NMR($CDCl_3$): 4,18(s,3H), 3,98(s,3H), 3,89(s,3H), 3,73(s,3H)

MS: 244 (M^+)



61b (E)-Isomer: Rf-Wert: 0,24.

Farblose Kristalle, Schmp. 37-38° (aus Ether; Lit.: 36-37°), Ausbeute 10%.

UV: 297(4,1)

IR: 2940, 2830, 1760, 1725, 1635

MS: 244 (M^+)

Die NMR-Daten entsprechen der Literatur¹⁰.

36. (Methoxycarbonyl-tert.-butoxy)-methyltriphenylphosphoniumbromid

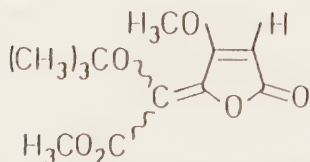
I. Methyl(tert.-butoxyacetat)

Zu einer Lösung von 15,3g (0,1mol) Kalium-tert.-butylat, erhalten durch Lösen von 4g Kalium in 100ml tert.-Butanol, tropft man unter Eiskühlung 10,8g (0,1mol) Methylchloracetat. Man läßt 30min rühren, filtriert und dampft das Filtrat ein. Man destilliert im Wasserstrahlvakuum und erhält Methyl(tert.-butoxyacetat) als farbloses Öl, Kp.₁₀38°, Ausbeute 5-20%.

II. Methyl(tert.-butoxyacetat) wird analog der Literaturvorschrift⁵⁴ zu (Methoxycarbonyl-tert.-butoxy)-methyltriphenylphosphoniumbromid umgesetzt.

Farbloses Pulver, Schmp. 220°, Ausbeute 70%.

37. (E),(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)tert.-butoxyacetal (62)



Die Herstellung erfolgt analog zu 60 aus 256mg (2mmol) 13 und 972mg (2mmol) (Methoxycarbonyl-tert.-butoxy)-methyltriphenylphosphoniumbromid. Durch rotationschromatographische Reinigung (Laufmittel Cyclohexan//Chloroform/Essigester 4:1:1, Rf-Wert: 0,12) erhält man ein Gemisch der (E),(Z)-Isomeren, wobei die (Z)-Verbindung überwiegt, Gesamtausbeute 60%.

Aus Diisopropylether kristallisiert die (Z)-Verbindung rein aus.

62a [(Z)-Isomer]: Farblose Kristalle, Schmp. 91° (aus Diisopropylether), Ausbeute 40%.

C₁₂H₁₆O₆

256,25

Ber.:

C 56,25 H 6,29

Gef.:

C 56,19 H 6,40

UV:

291(3,9)

IR:

3120, 2970, 2930, 2850, 1770, 1715, 1625, 1595

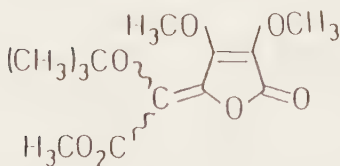
NMR(CDCl₃):

5,42(s,1H), 4,02(s,3H), 3,79(s,3H), 1,58(s,9H)

MS:

256 (M⁺)

38. (E),(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)tert.-butoxyacetal (63)



Die Herstellung erfolgt analog zu 60 aus 1074mg (2mmol) (Methoxycarbonyl-tert.-butoxy)-methyltriphenylphosphoniumbromid und 316mg (2mmol) 14. Durch rotationschromatographische Reinigung (Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,25) erhält man das Isomerengemisch, in dem die (Z)-Verbindung überwiegt. Leicht gelbliches Öl, Ausbeute 65%.

C₁₃H₁₈O₇

286,28

Ber.:

C 54,54 H 6,34

Gef.:

C 54,29 H 6,28

UV:

299(4,2)

IR:

2970, 2930, 2840, 1770, 1710, 1645

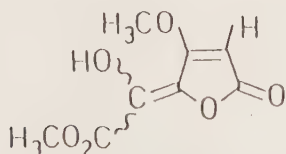
NMR(CDCl₃):

4,20(s,3H), 4,01(s,3H), 3,76(s,3H), 1,58(s,9H)

MS:

286 (M⁺)

39. (E),(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-furyliden)hydroxyacetat (64)

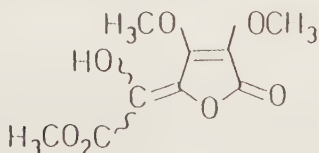


Man erhitzt 256mg (1mmol) 62 mit 10mg p-Toluolsulfonsäure 30min in Toluol unter Rückfluß. Beim Erkalten fällt 64 aus.

Farblose Nadeln, Schmp. um 190° (Zersetzung, aus Toluol), Ausbeute 80%, braune FeCl₃-Reaktion.

C ₈ H ₈ O ₆	200,15
Ber.:	C 48,01 H 4,03
Gef.:	C 48,16 H 4,26
UV:	291(4,2)
IR:	3200-2750, 3100, 1785, 1690, 1630, 1595
NMR(d ₆ -DMSO):	9,2-7,4(breit, 1H, D ₂ O), 5,77 [5,65] (s, 1H), 4,02 [3,93] (s, 3H), [3,86] 3,71 (s, 3H) (In Klammern stehen die Peaks der (E)-Form)
MS:	200 (M ⁺)

40. (E),(Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-furyliden)hydroxyacetat (65)

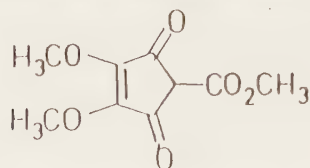


Die Herstellung erfolgt analog zu 64 aus 286mg (1mmol) 63.

Farblose Nadeln, Schmp. um 138° (Zersetzung, aus Toluol), Ausbeute 80%, braune FeCl₃-Reaktion.

C ₉ H ₁₀ O ₇	230,17
Ber.:	C 46,96 H 4,38
Gef.:	C 46,95 H 4,39
UV:	301(4,2)
IR:	3200-2500, 2940, 2840, 1770, 1670, 1645, 1630
NMR(d ₆ -DMSO):	6,2(breit, 1H, D ₂ O), 4,22 [4,17] (s, 3H), 4,07 [3,98] (s, 3H), [3,95] 3,80 (s, 3H) (In Klammern stehen die Peaks der (E)-Form)
MS:	230 (M ⁺)

41. Methyl(4,5-dimethoxy-1,3-dioxo-4-cyclopenten-2-yl)carboxylat (66)

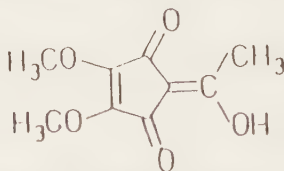


Man rührt 214mg (1mmol) 43a 2h mit einem Überschuß (ca. 5mmol) Natriummethylat in Methanol. Anschließend säuert man mit Ionenaustauscher an, filtriert und dampft ein. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Chloroform/Essigester 4:1), es wird erneut eingedampft und umkristallisiert.

Farblose Nadeln, Schmp. 70° (aus Diisopropylether), Ausbeute 65%, braune FeCl₃-Reaktion.

C ₉ H ₁₀ O ₆	214,17
Ber.:	C 50,47 H 4,71
Gef.:	C 50,18 H 5,00
UV:	225(3,9), 260(3,9), 294(4,0)
IR:	2960, 2850, 1760, 1730, 1690, 1620
NMR(CDCl ₃):	4,27(s,6H), 3,86(s,1H,D ₂ O), 3,80(s,3H)
MS:	214 (M ⁺)

42. 2-(1-Hydroxyethyliden)-4,5-dimethoxy-4-cyclopenten-1,3-dion (67)

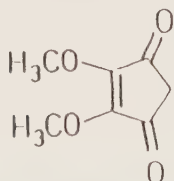


Man löst 198mg (1mmol) 45 in einer Lösung von 54mg (1mmol) Natrium-methylat in 10ml Methanol und läßt 1h bei Raumtemperatur rühren. Danach säuert man mit Ionenaustauscher an, filtriert und dampft das Filtrat ein. Der Rückstand wird aus Diisopropylether umkristallisiert.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 71°, Ausbeute 80%, braune FeCl₃-Reaktion.

C ₉ H ₁₀ O ₅	198,17
Ber.:	C 54,55 H 5,09
Gef.:	C 54,56 H 5,17
UV:	258(4,2), 281(4,1), 363(2,7)
IR:	1745, 1665, 1615
NMR(CDCl ₃):	4,22(s,3H), 4,18(s,3H), 2,36(s,3H)
MS:	198(M ⁺)

43. 4,5-Dimethoxy-4-cyclopenten-1,3-dion (68)



Man löst 200mg 65 in 10ml Essigester dem einige Tropfen Wasser zugesetzt sind und erhitzt 3h unter Rückfluß. Wenn die Ausgangssubstanz verschwunden ist, dampft man ein und kristallisiert aus Diisopropylether um.

Farblose Kristalle, Schmp. 57°, Ausbeute 80%, braune FeCl₃-Reaktion.

C₇H₈O₄

156,14

Ber.:

C 53,85 H 5,16

Gef.:

C 53,99 H 5,01

UV:

217(3,7), 288(3,9)

IR:

3010, 2940, 2840, 1720, 1680, 1630, 1600

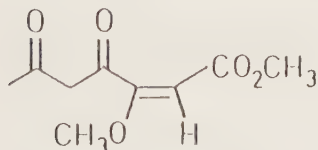
NMR:(CDCl₃):

4,25(s,6H) 2,90(s,2H),

MS:

156 (M⁺)

44. Methyl(3-methoxy-4,6-dioxo-2-heptenoat (69)



Man löst 168mg (1mmol) 44 in einer Lösung von 54mg (1mmol) Natriummethylat in 5ml Methanol. Nach 20min säuert man mit Ionenaustauscher an, filtriert und dampft ein. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Elution mit Chloroform). Man dampft das Eluat ein und erhält 68 als farbloses Öl, Ausbeute 80%, braune FeCl₃-Reaktion.

C₉H₁₂O₅

200,19

Ber.:

C 54,00 H 6,04

Gef.:

C 53,87 H 6,15

UV:

270(3,9)

IR:

3110, 2995, 2950, 2840, 1745, 1720, 1710, 1600

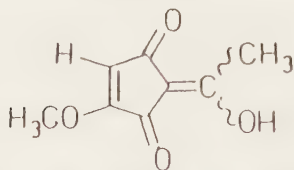
NMR(CDCl₃):

5,62(s,1H), 3,70(s,3H), 3,31(s,3H), 2,98(s,2H),
2,33(s,3H)

MS:

200 (M⁺)

45. 2-(1-Hydroxyethyliden)-4-methoxy-4-cyclopenten-1,3-dion (70)



Man erhitzt 336mg (2mmol) 44 mit 162mg (3mmol) Natriummethylat in 15ml Methanol 4h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen säuert man mit Ionenaustauscher an, filtriert und zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Chloroform/Essigester 4:1), man dampft ein und kristallisiert um. Farblose Nadeln, Schmp. 81° (aus Diisopropylether), Ausbeute 70%, braune FeCl₃-Reaktion.

C₈H₈O₄

168,15

Ber.: C 57,14 H 4,80

Gef.: C 57,02 H 4,93

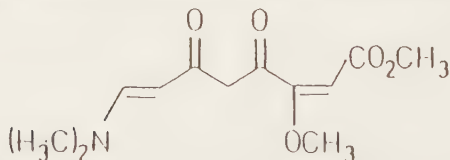
UV: 253(4,4)

IR: 3060, 2960, 1710, 1650, 1595

NMR(CDCl₃): 5,82(s,1H,D₂O), 3,96(s,3H), 2,40(s,3H)

MS: 168 (M⁺)

46. Methyl(8-dimethylamino-3-methoxy-4,6-dioxo-2,7-octadienoat) (71)



Man läßt 400mg (2mmol) 68 in 3ml Dimethylformamiddiethylacetal bei Raumtemperatur stehen, bis die Ausgangssubstanz verschwunden ist. Man dampft ein und filtriert den Rückstand über Kieselgel (Elutionsmittel Chloroform/Essigester 4:1). Das Eluat dampft man ein und kristallisiert aus Diisopropylether/Acetonitril 1:5 um. Orangefarbene Nadeln, Schmp. 128°, Ausbeute 30%, grüne FeCl₃-Reaktion.

C₁₂H₁₇NO₅

255,27

Ber.: C 56,46 H 6,71 N 5,49

Gef.: C 56,35 H 6,71 N 5,64

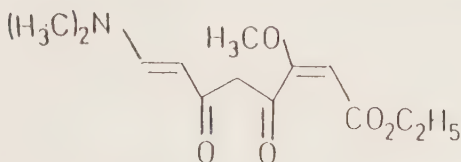
UV: 369(4,9)

IR: 2930, 1735, 1610, 1555

NMR(CDCl₃): 7,59(d,J=14Hz,1H), 5,23(s,1H), 4,97(d,J=14Hz,1H), 3,67(s,3H), 3,30(s,3H), 3,10(breit,6H), 2,93(s,2H)

MS: 255 (M⁺)

47. Ethyl(8-dimethylamino-3-methoxy-4,6-dioxo-2,7-octadienoat (72)



Man läßt 336mg (2mmol) 44 in einer Lösung von 750mg (5mmol) DMFA in 10ml trockenem Ethanol bei Raumtemperatur stehen, bis kein 44 mehr nachweisbar ist (ca. 10d). Man dampft ein und arbeitet säulenchromatographisch auf. Laufmittel Chloroform/Essigester 4:1, Rf-Wert: 0,13. Orangefarbene Kristalle, Schmp. 92°, Ausbeute 25%, grüne FeCl₃-Reaktion.

C₁₃H₁₉NO₅ 269,30

Ber.: C 57,98 H 7,11 N 5,20

Gef.: C 57,91 H 6,97 N 5,16

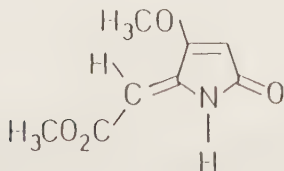
UV: 358(4,8)

IR: 3070, 2980, 2930, 2890, 1715, 1675, 1600

NMR(CDCl₃): 7,67(d, J=151Hz, 1H), 5,27(s, 1H), 5,02(d, J=151Hz, 1H), 4,20(q, J=71Hz, 2H), 3,29(s, 3H), 3,05(breit, 6H), 2,85(s, 2H), 1,20(t, J=71Hz, 3H)

MS: 269 (M⁺)

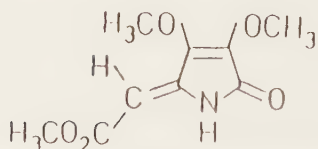
48. (Z)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (73)¹⁷



Man erhitzt 254mg (2mmol) 16 mit 1360mg (4mmol) 41a in 10ml trockenem Xylol 4h unter Rückfluß. 73 wird säulenchromatographisch isoliert. Farblose Kristalle, Schmp. 154° (aus Ether), Schmp. Lit.: 137° (aus Essigester), Ausbeute 40%.

Die spektralen Daten stimmen mit den Literaturangaben überein.

49. (Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (74)



Man erhitzt 314mg (2mmol) 17 mit 1360mg (4mmol) 41a in 10ml trockenem Xylol unter N₂ 5h unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, dampft ein und trennt 74 rotationschromatographisch ab. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, R_f-Wert: 0,25. Farblose Nadeln, Schmp. 125° (aus Diisopropylether), Ausbeute 25%.

C₉H₁₁NO₅ 213,19

Ber.: C 50,71 H 5,20 N 6,57

Gef.: C 50,66 H 5,24 N 6,57

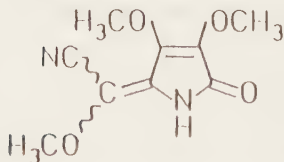
UV: 288(4,3)

IR: 3260, 2990, 2950, 2850, 1735, 1705, 1690, 1645

NMR(CDCl₃): 8,7-8,3(breit, D₂O, 1H), 5,50(s, 1H), 4,08(s, 3H), 4,02(s, 3H), 3,76(s, 3H)

MS: 213 (M⁺)

50. (2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)methoxyacetonitril (75)¹⁰



Man schmilzt 314mg (2mmol) 17 und 662mg (2mmol) 52 unter Stickstoff 2h bei 140° zusammen. 75 wird rotationschromatographisch isoliert, Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, R_f-Wert: 0,20.

Farbl. Nadeln, Schmp. 190° (aus Chloroform, Lit.: 190-191° aus Cyclohexan), Ausbeute 20%.

C₉H₁₀N₂O₄ 210,19

Ber.: C 51,43 H 4,80 N 13,33

Gef.: C 51,45 H 4,79 N 13,33

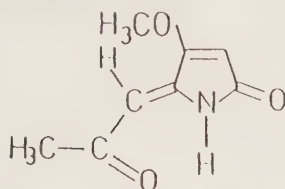
UV: 302(4,4)

IR: 3170, 3020, 2950, 2840, 2205, 1715, 1650

NMR(CDCl₃): 7,5-7,3(breit, 1H), 4,18(s, 3H), 4,03(s, 3H), 3,95(s, 3H)

MS: 210 (M⁺)

51. (Z)-4-Methoxy-5-(2-oxopropyliden)pyrrol-2(5H)on (76)



Man erhitzt 254mg (2mmol) **16** mit 760mg (2,4mmol) Acetylmethyltriphenylphosphoran 4h unter Rückfluß. Der Ansatz wird eingedampft und rotationschromatographisch aufgearbeitet. Laufmittel Cyclohexan/Chloroform/Essigester 1:1:1, Rf-Wert: 0,16.

Farblose Kristalle, Schmp. 116° (aus Methanol), Ausbeute 30%.

C₈H₉NO₃

167,16

Ber.: C 57,48 H 5,43 N 8,38

Gef.: C 57,44 H 5,57 N 8,29

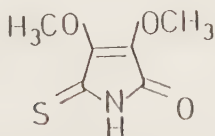
UV: 300(3,7)

IR: 3260, 3070, 2930, 2840, 1700, 1670, 1625, 1595

NMR(CDCl₃): 9,3(breit, D₂O, 1H), 5,93(s, 1H), 5,28(d, J=31Hz, nach Austausch s, 1H), 3,94(s, 3H), 2,30(s, 3H)

MS: 167 (M⁺)

52. 3,4-Dimethoxy-5-thioxopyrrol-2(5H)on (77)



Man erhitzt unter N₂ 314mg (2mmol) **17** mit 600mg Davy-Reagenz (FLUKA) in 20ml trockenem THF 1h unter Rückfluß. Man dampft ein und trennt den Rückstand durch Säulenchromatographie auf. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,18.

Rote Nadeln, Schmp. 102° (aus Ligroin), Ausbeute 25%.

C₆H₇NO₃S

173,19

Ber.: C 41,61 H 4,07 N 8,09 S 18,51

Gef.: C 41,61 H 4,23 N 7,93 S 18,58

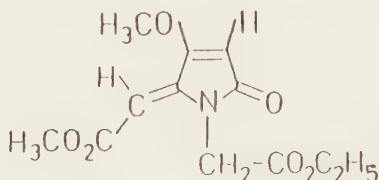
UV: 291(3,9), 390(2,4)

IR: 3200, 1730, 1650

NMR(CDCl₃): 11,6(s, breit, D₂O, 1H), 4,03(s, 3H), 4,01(s, 3H)

MS: 173 (M⁺)

53. (Z)-Ethyl[(2,5-dihydro-3-methoxy-2-methoxycarbonylmethylen-5-oxo-1-pyrrolyl)acetat] (79)



Man erhitzt 426mg (2mmol) 78 mit 735mg (2,2mmol) 41a in 20ml trockenem Xylol unter N₂ 8h unter Rückfluß. Man zieht das Lösungsmittel ab und isoliert 79 säulenchromatographisch. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 3:1, R_f-Wert: 0,12. 79 kristallisiert aus Diisopropylether aus. Farblose Kristalle, Schmp. 71°, Ausbeute 30%.

C₁₂H₁₃NO₆

269,25

Ber.: C 53,53 H 5,62 N 5,20

Gef.: C 53,60 H 5,47 N 5,15

UV: 281(4,3)

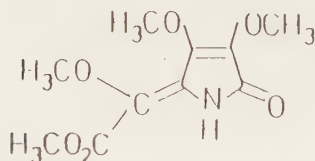
IR: 3110, 3020, 2990, 2960, 2900, 1745, 1725, 1655, 1635, 1600

NMR(CDCl₃): 5,73(s,1H), 5,32(s,1H), 4,91(s,2H), 4,20(q,J=7Hz,2H),

3,93(s,3H), 3,72(s,3H), 1,26(t,J=7Hz,3H)

MS: 269 (M⁺)

54. (Z)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)methoxyacetat (80)



Man erhitzt 244mg (1mmol) 61a mit 82mg (1,1mmol) NH₄OAc in 10ml Eisessig etwa 5h unter Rückfluß, bis die Ausgangssubstanz verschwunden ist. Man gießt in Wasser, extrahiert dreimal mit Dichlormethan und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand versetzt man mit Toluol und dampft erneut ein. Es bleibt ein fester Rückstand, den man in Chloroform gelöst über Kieselgel filtriert.

Farblose Kristalle, Schmp. 82° (aus Methanol), Ausbeute 15%.

C₁₀H₁₃NO₆

243,22

Ber.: C 49,38 H 5,39 N 5,76

Gef.: C 49,30 H 5,17 N 6,01

UV: 306(4,3)

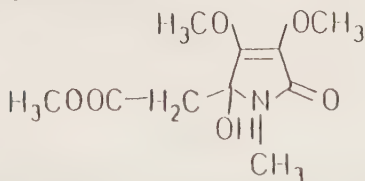
IR: 3280, 2950, 2850, 1700, 1660, 1630

NMR(CDCl₃): 8,5(breit,D₂O,1H) 4,07(s,3H), 4,04(s,3H), 3,88(s,3H),

3,71(s,3H),

MS: 243 (M⁺)

55. Methyl(2,5-dihydro-2-hydroxy-3,4-dimethoxy-1-methyl-5-oxo-2-pyrrolyl)acetat (81)



Man läßt 214mg (1mmol) 43a in 10ml 30%iger ethanol. Methylaminlösung 20min bei Raumtemperatur stehen. Man dampft ein und kristallisiert den Rückstand um. Farblose Kristalle, Schmp. 148° (aus Essigester), Ausbeute 80%.

$C_{10}H_{15}NO_6$ 245,23

Ber.: C 48,98 H 6,17 N 5,71

Gef.: C 48,86 H 6,04 N 5,96

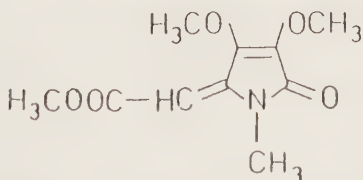
UV: 211 (4,0), 257 (3,3)

IR: 3230, 2950, 1730, 1660

NMR(d_6 -DMSO): 2,65(s,3H), 2,72(s,2H), 3,55(s,3H), 4,03(s,3H), 6,46(s,1H, D_2O)

MS: 245 (M^+)

56. Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-1-methyl-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (82)



Man läßt 245mg (1mmol) 81 in 5ml Thionylchlorid 20min bei Raumtemperatur stehen. Danach dampft man im Vakuum ein und trennt säulenchromatographisch auf. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,35.

Leicht gelbl. Kristalle, Schmp. 56° (aus Ligroin), Ausbeute 50%.

$C_{10}H_{13}NO_5$ 227,22

Ber.: C 52,86 H 5,77 N 6,16

Gef.: C 52,72 H 5,87 N 6,17

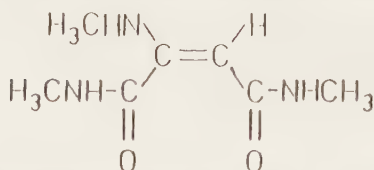
UV: 286 (4,3)

IR: 2960, 1720, 1680, 1640

NMR($CDCl_3$): 3,30(s,3H), 3,80(s,3H), 4,01(s,3H), 4,12(s,3H), 5,55(s,1H)

MS: 227 (M^+)

57. 2-(Methylamino)-N,N'-dimethylbutendiamid (83)



Man versetzt 336mg (2mmol) 44 mit einem Überschuß an ethanolischer Methylaminlösung, und läßt über Nacht stehen. Man dampft ein und kristallisiert den Rückstand aus Essigester um.

Farblose Kristalle, Schmp. 137°, Ausbeute 70%.

$\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$ 171,20

Ber.: C 49,11 H 7,65 N 24,54

Gef.: C 49,12 H 7,63 N 24,32

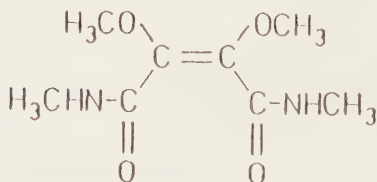
UV: 212(4,0), 282(4,0), 307(4,0)

IR: 3300, 2910, 2870, 2750, 1650, 1550

NMR(d6-DMSO): 8,8(breit, D₂O, 1H), 7,7(breit, D₂O, 1H), 4,80(s, 1H), 2,9-2,4(m, 9H)

MS: 171 (M⁺)

58. 2,3-Dimethoxy-N,N'-dimethylbutendiamid (84)



Die Herstellung erfolgt analog zu 83 aus 396mg (2mmol) 45 und ethanolischer Methylaminlösung.

Farblose Kristalle, Schmp. 148° (aus Essigester), Ausbeute 80%.

$\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$ 202,21

Ber.: C 47,52 H 6,98 N 13,85

Gef.: C 47,47 H 6,95 N 13,80

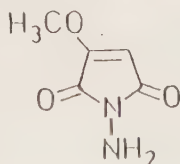
UV: 229(4,0)

IR: 3380, 3260, 3090, 2950, 1640, 1620

NMR(d6-DMSO): 8,0(breit, D₂O, 2H), 3,63(s, 6H), 2,65(d, J=51Hz, nach Austausch s, 6H)

MS: 202 (M⁺)

59. 1-Amino-3-methoxypyrrol-2,5-dion (85)



Man löst 484mg (2mmol) 82 in 3ml Trifluoressigsäure und rührt 30min bei Raumtemperatur. Man dampft schonend ein und filtriert den Rückstand über Kieselgel. Elutionsmittel Chloroform/Essigester 4:1. Man dampft die Fraktionen ein und erhält farblose Kristalle. Schmp. 137° (aus Acetonitril/Diisopropylether 1:8), Ausbeute 30%.

C₅H₆N₂O₃

142,11

Ber.: C 42,26 H 4,26 N 19,71

Gef.: C 42,33 H 4,31 N 19,69

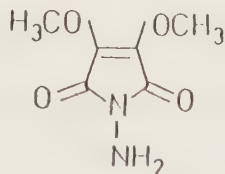
UV: 231(4,1), 307(2,6)

IR: 3330, 3260, 3060, 2930, 1760, 1725, 1615

NMR(CDCl₃): 5,45(s,1H), 3,97(s,3H), 3,7(breit,D₂O,1H)

MS: 142 (M⁺)

60. 1-Amino-3,4-dimethoxypyrrol-2,5-dion (86)



Man löst 272mg (1mmol) 88 in 5ml Trifluoressigsäure und läßt 15min stehen. Man zieht die Trifluoressigsäure im Vakuum ab, versetzt mit Toluol und dampft wieder ein. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert und nach dem Eindampfen aus Diisopropylether umkristallisiert.

Hellgelbe Nadeln, Schmp. 70°, Ausbeute 40%.

C₆H₈N₂O₄

172,14

Ber.: C 41,86 H 4,68 N 16,27

Gef.: C 41,88 H 4,88 N 16,04

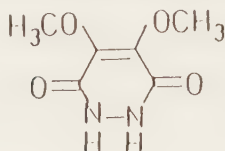
UV: 219(3,8), 282(2,8)

IR: 3350, 3250, 2980, 2950, 1775, 1705, 1680

NMR(CDCl₃): 4,10(s,6H), 3,9(s,2H, breit, D₂O)

MS: 172 (M⁺)

61. 4,5-Dimethoxypyridazin-3,6(2H,1H)dion (87)

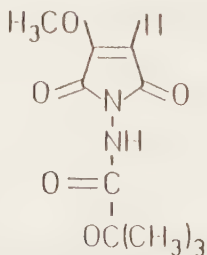


Man versetzt 158mg (1mmol) 14 in 5ml Methanol mit 50mg Hydrazinhydrat. Nach 1h Rühren bei Raumtemperatur dampft man ein und kristallisiert aus 2-Propanol/Diisopropylether 1:3 um.

Farbloses Pulver, Schmp. 195°, Ausbeute 50%.

$C_6H_8N_2O_4$	172,14
Ber.:	C 41,86 H 4,68 N 16,27
Gef.:	C 41,73 H 4,79 N 16,26
UV:	219(4,1), 249(3,5), 284(3,4)
IR:	3400-2400, 1665, 1605, 1560
NMR(d6-DMSO):	9,6(breit, 2H, D ₂ O), 4,17(s, 6H)
MS:	172 (M ⁺)

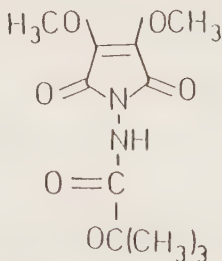
62. tert.-Butyl[N-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-2,5-dioxo-1-pyrrolyl)carbamat (88)



Man erhitzt 318mg (2mmol) 14 und 264mg (2mmol) tert.-Butylcarbazat 15h in Chloroform unter Rückfluß. Man dampft ein, filtriert den Rückstand über Kieselgel (Chloroform/Essigester 4:1), dampft erneut ein und kristallisiert um. Farblose Kristalle, Schmp. 112° (aus Diisopropylether), Ausbeute 70%.

$C_{11}H_{16}N_2O_6$	272,26
Ber.:	C 48,53 H 5,92 N 10,29
Gef.:	C 48,45 H 5,91 N 10,40
UV:	229(4,0), 337(3,0)
IR:	3270, 2970, 1795, 1720, 1695, 1665
NMR(CDCl ₃):	6,6(breit, 1H, D ₂ O), 4,14(s, 6H), 1,49(s, 9H)
MS:	272 (M ⁺)

63. tert.-Butyl[N-(2,5-dihydro-3-methoxy-2,5-dioxo-1-pyrrolyl)carbamat] (89)



Man löst 256mg (2mmol) 13 und 264mg (2mmol) tert.-Butylcarbazat in 10ml Toluol und erhitzt etwa 48h unter Rückfluß, bis der zunächst entstandene Niederschlag wieder weitgehend in Lösung gegangen ist. Man filtriert, dampft ein und kristallisiert aus Acetonitril/Diisopropylether 1:3 um.

Farbl. Kristalle, Schmp. 159°, Ausbeute 60%.

$C_{10}H_{14}N_2O_5$ 242,23

Ber.: C 49,58 H 5,83 N 11,57

Gef.: C 49,53 H 5,85 N 11,62

UV: 226(4,0), 299(2,9)

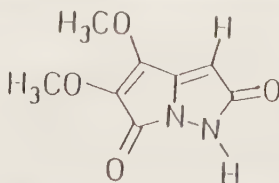
IR: 3300, 3120, 2960, 2930, 1740, 1705, 1625

NMR($CDCl_3$): 1,46(s,9H), 4,00(s,3H), 5,57(s,1H),

7,8(breit, D_2O ,1H)

MS: 242(M^+)

64. 4,5-Dimethoxy-1H-pyrrolo[1,2-b]pyrazol-2,6(6H)-dion (90)



Man erhitzt 364mg (2mmol) 86 mit 668mg (2mmol) 43a und 10mg p-Toluolsulfonsäure 20h unter N_2 in 20ml trockenem Toluol unter Rückfluß. Beim Erkalten fällt 90 aus.

Rotes Pulver, Schmp. 198° (aus Acetonitril), Ausbeute 40%.

$C_8H_8N_2O_4$ 196,16

Ber.: C 48,98 H 4,11 N 14,28

Gef.: C 49,00 H 4,08 N 14,39

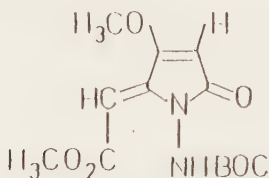
UV: 289 (3,9)

IR: 3200-2500, 1760, 1655, 1595

NMR(d_6 -DMSO): 11,2(breit, D_2O ,1H), 6,10(s,1H), 4,09(s,3H), 3,85(s,3H)

MS: 196 (M^+)

65. Methyl[(1-tert-butoxycarboxamido-2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat] (91)



Man löst 242mg (1mmol) 89 und 334mg (1mmol) Methoxycarbonyl-triphenylphosphoran unter N_2 in 30ml trockenem Toluol und erhitzt 10h unter Rückfluß. Man dampft ein und trennt säulenchromatographisch auf. Laufmittel Chloroform/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,25. Den öligen Abdampfrückstand der Fraktionen nimmt man in wenig Diisopropylether auf. 91 kristallisiert im Eisfach aus. Farbl. Kristalle, Schmp. 109° (aus Diisopropylether), Ausbeute 30%.

$C_{13}H_{18}N_2O_6$ 298,30

Ber.: C 52,35 H 6,08 N 9,39

Gef.: C 52,34 H 6,09 N 9,39

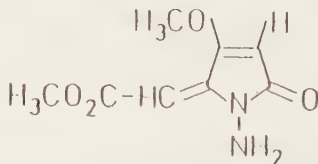
UV: 273 (4,1)

IR: 3330, 3100, 2950, 1710, 1650, 1600

NMR($CDCl_3$): 7,3(breit, D_2O , 1H), 5,77(s, 1H), 5,30(s, 1H), 3,92(s, 3H), 3,78(s, 3H), 1,42(s, 9H)

MS: 298 (M^+)

66. Methyl(1-amino-2-5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (92)



Man löst 91 (Rohprodukt, den "öiligen Rückstand" in der für 91 angegebenen Herstellungsvorschrift) in 5ml Trifluoressigsäure und rührt 20min bei Raumtemperatur. Dann dampft man im Vakuum ein, versetzt mit Toluol und dampft erneut ein. Der kristalline Rückstand wird aus Acetonitril/Diisopropylether 1:8 umkristallisiert. Orange Nadeln, Schmp. 125°, Ausbeute 40%.

$C_8H_{10}N_2O_4$ 198,18

Ber.: C 48,49 H 5,09 N 14,14

Gef.: C 48,45 H 5,41 N 13,98

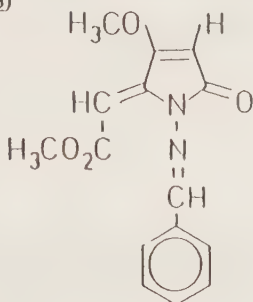
UV: 279(4,2), 330(sh)

IR: 3350, 3250, 3100, 2950, 1730(sh), 1700, 1640, 1610

NMR($CDCl_3$): 5,70(s, 1H), 5,20(s, 1H), 4,65(s, D_2O , 2H), 3,90(s, 3H), 3,81(s, 3H)

MS: 198 (M^+)

67. Methyl(1-benzylidenamino-2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-pyrroliden)acetat (93)



Zu einer Lösung von 100mg (0,5mmol) 92 in 5ml Eisessig gibt man 55mg (0,5 mmol) Benzaldehyd. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur rühren und gießt dann in 50ml Wasser und extrahiert dreimal mit Dichlormethan. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter NaHCO_3 -Lsg. gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird rotationschromatographisch gereinigt (Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,55). Hellgelbe Kristalle, Schmp. 121° (aus Diisopropylether), Ausbeute 60%.

$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$

286,29

Ber.: C 62,93 H 4,93 N 9,79

Gef.: C 62,93 H 4,98 N 9,77

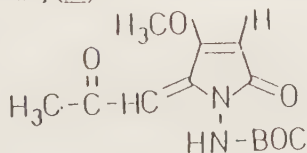
UV: 227(3,6), 266(3,7), 332(2,7)

IR: 3110, 3050, 2940, 2850, 1690, 1605

NMR(CDCl_3): 9,28(s,1H), 7,3-8,0(m,5H), 5,89(s,1H), 5,24(s,1H), 3,95(s,3H), 3,71(s,3H)

MS: 286 (M^+)

68. tert.-Butyl[N-(2,5-dihydro-4-methoxy-2-oxo-5-(2-oxopropyliden)-1-pyrrolyl)carbamat] (94)



Die Herstellung erfolgt analog zu 91 aus 242mg (1mmol) 89 und 334mg (1mmol) Acetylmethylen-triphenylphosphoran. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,25. Der Abdampfrückstand kristallisiert aus Diisopropylether im Eisfach. Farblose Nadeln, Schmp. 164° (aus Acetonitril/Diisopropylether 1:10), Ausbeute 25%.

$\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$

282,30

Ber.: C 55,31 H 6,43 N 9,92

Gef.: C 55,19 H 6,42 N 10,10

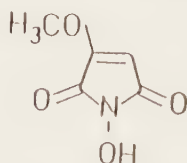
UV: 283 (4,1)

IR: 3250, 3130, 2980, 1740(sh), 1700, 1660, 1600

NMR(CDCl_3): 7,28(breit,1H), 6,08(s,1H), 5,33(s,1H), 3,92(s,3H), 2,33(s,3H), 1,42(s,9H)

MS: 282 (M^+)

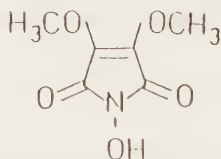
69. 3-Methoxy-1-hydroxypyrrol-2,5-dion (95)



Man löst 256mg (2mmol) 13 und 140mg Hydroxylaminhydrochlorid in 10ml trockenem Pyridin und läßt 15min stehen. Man säuert mit Ionenaustauscher an, entfernt das Lösungsmittel im Vakuum und extrahiert den Rückstand mit Dichlormethan. Farblose Kristalle, Schmp. 129° (Zersetzung, Toluol), Ausbeute 15%.

$C_5H_5NO_4$	143,10
Ber.:	C 41,97 H 3,52 N 9,79
Gef.:	C 41,99 H 3,66 N 9,64
UV:	234(4,0), 295(sh,2,3)
IR:	3400-3100, 3080, 1780, 1730, 1625, 1610
NMR(d_6 -DMSO):	3,93(s,3H), 5,79(s,1H), 10,32(s,1H, D_2O)
MS:	143(M^+)

70. 3,4-Dimethoxy-1-hydroxypyrrol-2,5-dion (96)

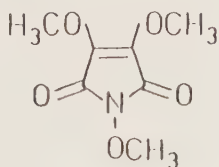


Man löst 316mg (2mmol) 14 und 140mg Hydroxylaminhydrochlorid in 10ml trockenem Pyridin und läßt über Nacht stehen. Man dampft ein und nimmt den Rückstand in wenig verdünnter Salzsäure auf. Man sättigt die wäßrige Lösung mit NaCl und schüttelt 4mal mit Dichlormethan aus. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kieselgel filtriert, getrocknet und eingedampft. Man kristallisiert aus Toluol um.

Gelbe Nadeln, Schmp. 118°, Ausbeute 40%.

$C_6H_7NO_5$	173,12
Ber.:	C 41,63 H 4,08 N 8,09
Gef.:	C 41,67 H 4,16 N 7,97
UV:	234(4,1), 353(2,7)
IR:	3400-3000, 2940, 1715, 1705, 1665
NMR($CDCl_3$):	4,08(s)
MS:	173(M^+)

71. 1,3,4-Trimethoxy-2,5-pyrroldion (97)



Man versetzt 173mg (1mmol) 96 unter Eiskühlung mit überschüssiger etherischer Diazomethanlösung. Nach beendeter Reaktion dampft man im Vakuum ein und kristallisiert den Rückstand aus Diisopropylether um. Gelbe Kristalle, Schmp. 36°, Ausbeute 80%.

$C_7H_9NO_5$ 187,15

Ber.: C 44,92 H 4,85 N 7,84

Gef.: C 44,83 H 4,89 N 7,55

UV: 233(4,0), 343(2,8)

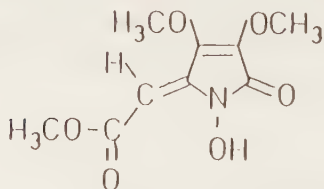
IR: 2970, 2920, 1780, 1715, 1660

NMR($CDCl_3$): 4,12(s,6H), 3,98(s,3H)

MS: 187(M⁺)

72. (Z)-Methyl(2,5-dihydro-1-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (**98a**), (E)-Methyl(2,5-dihydro-1-hydroxy-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (**98b**) und Methyl[2,6-dihydro-4,5-dimethoxy-2-oxo-pyrrolo[1,2-b][1,2]oxazol-6-yliden)acetat] (**99**)

Man erhitzt 173mg **75** (1mmol) und 343mg **41a** in 20ml trockenem Chloroform 4h unter Rückfluß. Man dampft ein und trennt den Rückstand wiederholt rotationschromatographisch auf. Zunächst eluiert man mit Chloroform/Essigester 4:1 und erhält **98b** sowie ein Gemisch aus **98a** und **99**. Durch erneute Chromatographie mit dem Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1 trennt man **98a** und **99** voneinander. Die Rf-Werte beziehen sich bei **98b** auf das erste, bei **98a** und **99** auf das zweite Laufmittel.



98a: Rf-Wert: 0,20.

Orange Kristalle, Schmp. 68° (aus Diisopropylether), Ausbeute 20%.

C₉H₁₁NO₆ 229,19

Ber.: C 47,17 H 4,84 N 6,11

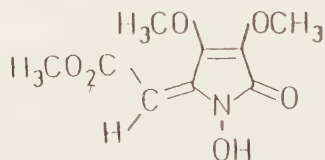
Gef.: C 47,07 H 4,66 N 6,06

UV: 206(3,7), 286(4,2)

IR: 2930, 1730, 1650, 1620(sh)

NMR(CDCl₃): 9,75(s,1H,D₂O), 5,58(s,1H), 4,09(s,3H), 4,03(s,3H), 3,83(s,3H)

MS: 229(M⁺)



98b: Rf-Wert: 0,07.

Gelbe Nadeln, Schmp. 126° (aus Diisopropylether), Ausbeute 30%.

C₉H₁₁NO₆ 229,19

Ber.: C 47,17 H 4,84 N 6,11

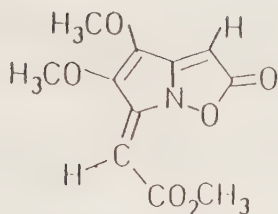
Gef.: C 47,08 H 4,75 N 6,03

UV: 281(4,2)

IR: 3300-3000, 2940, 1730, 1700, 1680, 1655, 1635

NMR(CDCl₃): 6,07(s,1H), 4,2-4,4(breit,D₂O,1H), 4,06(s,3H), 4,00(s,3H), 3,80(s,3H)

MS: 229 (M⁺)



99: Rf-Wert: 0,15.

Gelbe Nadeln, Schmp. 110° (aus Diisopropylether), Ausbeute 5%.

$C_{11}H_{11}NO_6$ 253,21

Ber.: C 52,18 H 4,38 N 5,53

Gef.: C 52,40 H 4,36 N 5,32

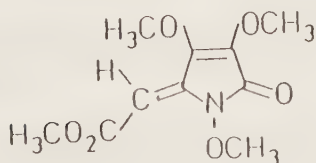
UV: 226(3,8), 350(4,1)

IR: 3100, 2960, 2930, 1760, 1720, 1640, 1610, 1590

NMR($CDCl_3$): 5,79(s,1H), 5,39(s,1H), 4,00(s,3H), 3,98(s,3H), 3,77(s,3H),

MS: 253(M⁺)

73. (Z)-Methyl(2,5-dihydro-1,3,4-trimethoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat (100)



Man übergießt unter Eiskühlung 115mg (0,5mmol) 98a mit 30ml ether. Diazomethanlösung und setzt 10ml Methanol und einen Tropfen BF_3 -etherat zu. Nach 15min dampft man im Vakuum ein und kristallisiert den fast farblosen Rückstand um. Leicht gelbl. Kristalle, Schmp. 53° (aus Ligroin), Ausbeute 80%.

$C_{10}H_{13}NO_6$ 243,22

Ber.: C 49,38 H 5,39 N 5,76

Gef.: C 49,19 H 5,44 N 6,00

UV: 281(4,2)

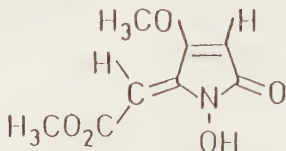
IR: 3000, 2950, 1715, 1640

NMR($CDCl_3$): 5,63(s,1H), 4,13(s,3H), 4,07(s,3H), 4,01(s,3H), 3,80(s,3H)

MS: 243 (M⁺)

74. (Z)-Methyl[(2,5-dihydro-1-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat] (101), (E)-Methyl[(2,5-dihydro-1-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat] (101a) und (E)-Methyl[(2,5-dihydro-1-hydroxy-4-methoxy-5-oxo-2-pyrrolyliden)acetat] (102)

Man erhitzt 143mg (1mmol) 95 und 343mg 41a in 20ml trockenem Chloroform 4h unter Rückfluß. Man dampft ein und trennt den Rückstand rotationschromatographisch auf (Laufmittel Chloroform/Essigester 4:1) und isoliert ein Gemisch von 101a und 102 sowie 101 in reiner Form.



101: Rf-Wert: 0,15.

Orange Kristalle, Schmp. 111° (aus Diisopropylether), Ausbeute 20%.

$C_8H_9NO_5$ 199,16

Ber.: C 48,25 H 4,56 N 7,03

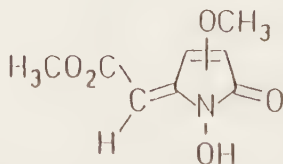
Gef.: C 48,24 H 4,67 N 7,09

UV: 276(4,1), 330(sh)

IR: 3090, 2920, 1735, 1660, 1600

NMR($CDCl_3$): 9,5-10,5(breit, 1H, D_2O) 5,67(s, 1H), 5,23(s, 1H), 3,95(s, 3H), 3,88(s, 3H)

MS: 199 (M^+)



101a/102: Rf-Wert: 0,08.

Das Isomerengemisch konnte nicht weiter aufgetrennt werden. Gelbliche Kristalle, Schmelzbereich 118-125° (aus Diisopropylether), Ausbeute 10%.

$C_8H_9NO_5$ 199,16

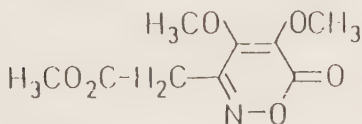
Ber.: C 48,25 H 4,56 N 7,03

Gef.: C 48,07 H 4,65 N 7,01

NMR(d_6 -DMSO): 10,3-10,0(breit, D_2O , 1H), 8,30 u. 5,82(jeweils s, zus. 1H), 5,60 u. 5,49(jeweils s, zus. 1H), 3,92 u. 3,89(jeweils s, zus. 3H), 3,84(s, 3H)

MS: 199 (M^+)

75. Methyl[4,5-dimethoxy-6-oxo-1,2-oxazin-3-yl]acetat] (103)



Man erhitzt 216mg (1mmol) 43a mit 200mg Hydroxylamin-HCl und 300mg Kaliumacetat in 20ml Eisessig 8h unter Rückfluß. Man gießt die Reaktionsmischung in 100ml Wasser und extrahiert 3mal mit je 50ml Dichlormethan. Die vereinigten org. Phasen werden mit NaHCO₃-Lsg. gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird aus Diisopropylether umkristallisiert. Farbl. Kristalle, Schmp. 65°, Ausbeute 50%.

C₉H₁₁NO₆

229,19

Ber.: C 47,17 H 4,84 N 6,11

Gef.: C 47,21 H 4,73 N 6,12

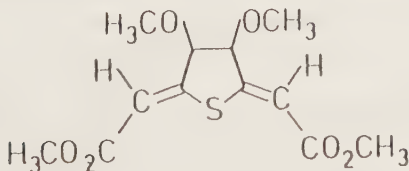
UV: 207(3,9), 279(3,6)

IR: 2930, 1725, 1710, 1625, 1567

NMR(CDCl₃): 4,20(s,3H), 4,08(s,3H), 3,80(s,3H), 3,65(s,2H)MS: 229(M⁺)

76. (Z,Z)-Dimethyl[(tetrahydro-3,4-dimethoxythiophen-2,5-diyliden)diacetat] (104) und (Z,Z)-Dimethyl[(2,5-Dihydro-3-methoxythiophen-2,5-diyliden)diacetat] (105)

Man erhitzt 352mg (2mmol) 20 mit 750mg (2,2mmol) 41a in 20ml trockenem Dioxan 2h unter Rückfluß. Man dampft ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch auf. Laufmittel Cyclohexan/Chloroform/Essigester 4:1:1. Man erhält zwei Fraktionen:

104: Rf-Wert: 0,40.

Farblose Nadeln, Schmp. 108° (aus Ligroin), Ausbeute 40%.

C₁₂H₁₆O₆S

288,31

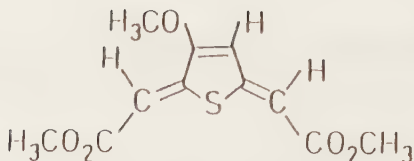
Ber.: C 49,99 H 5,59 S 11,12

Gef.: C 49,99 H 5,57 S 11,14

UV: 206(3,9) 301(4,3)

IR: 2920, 2800, 1700, 1620, 1580

NMR(CDCl₃): 6,23(s,1H), 4,30(s,1H), 3,82(s,3H), 3,53(s,3H)MS: 288(M⁺)



105: Rf-Wert: 0,35.

Gelbe Kristalle, Schmp. 160° (aus Diisopropylether), Ausbeute 20%.

$C_{11}H_{12}O_5S$ 256,27

Ber.: C 51,55 H 4,72 S 12,51

Gef.: C 51,61 H 4,65 S 12,56

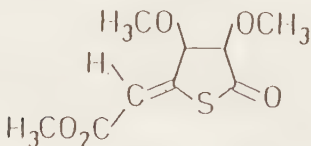
UV: 361(4,3)

IR: 3050, 2970, 2930, 1685, 1560

NMR($CDCl_3$): 3,82(s,3H), 3,87(s,3H), 3,96(s,3H), 6,10(s,1H), 6,16(s,1H), 6,40(s,1H)

MS: 256 (M⁺)

77. (Z)-Methyl[(tetrahydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat] (106)



Man erhitzt 1,76g (10mmol) 20 mit 3,34g (10mmol) Methoxycarbonyl triphenylphosphoran unter N_2 in 30ml trockenem THF 5h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen dampft man ein und trennt 106 säulenchromatographisch ab. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,55.

Farblose Nadeln, Schmp. 78° (aus Ligroin), Ausbeute 55%.

$C_9H_{12}O_5S$ 232,25

Ber.: C 46,54 H 5,21 S 13,80

Gef.: C 46,46 H 5,16 S 13,73

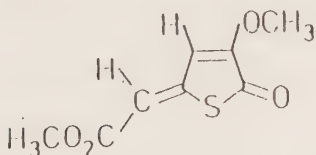
UV: 261 (4,2)

IR: 2930, 1690, 1615

NMR($CDCl_3$): 3,67(s,3H), 3,71(s,3H), 4,06(d, J=8Hz, 1H), 4,46(dd, J=8Hz/2Hz, 1H), 6,43(d, J=2Hz, 1H)

MS: 232 (M⁺)

78. (Z)-Methyl[(2,5-dihydro-4-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat] (107)



Man erhitzt 464mg (2mmol) 106 mit 500mg Triethylamin in 20ml trockenem Toluol 30 min. unter Rückfluß. Man dampft ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch auf. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,20. Farblose Nadeln, Schmp. 162° (aus Methanol), Ausbeute 30%.

$C_8H_8O_4S$

200,21

Ber.: C 47,99 H 4,03 S 16,01

Gef.: C 47,92 H 4,06 S 15,94

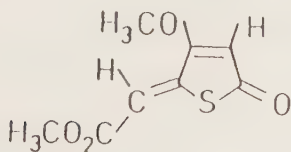
UV: 307(4,1), 243(3,5)

IR: 3100, 2940, 1665, 1600

NMR($CDCl_3$): 6,71(s,1H), 6,32(s,1H), 3,99(s,3H), 3,87(s,3H)

MS: 200 (M^+)

79. Methyl[(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)acetat] (108)²⁵

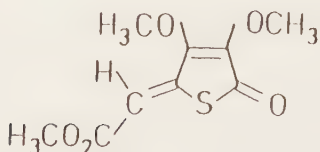


a) Die Herstellung erfolgt analog zu 43a aus 144mg (1mmol) 23 und 334mg (1mmol) 41a, Ausbeute 60%.

b) Man erhitzt 144mg (1mmol) 23 mit 415mg (1mmol) 50 in 10ml Xylol 2h am Rückfluß. Man dampft ein und nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf. Im Eisfach fällt in geringer Menge 108 aus, das durch mehrfaches Umkristallisieren aus Methanol rein erhalten wird, Ausbeute 10%.

Schmp. 152° (aus Methanol), Lit.: Schmp. 154°. Die spektralen Daten der Verbindung entsprechen den Literaturangaben.

80. (Z)-Methyl[(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienylden)acetat] (109)



a) Die Herstellung erfolgt analog zu 43a aus 348mg (2mmol) 21 und 670mg (2mmol) 41a.

b) 109 wird analog zu 108 aus 348mg (2mmol) 21 und 830mg (2mmol) 50 erhalten, Ausbeute 10%.

Hellgelbe Kristalle, Schmp. 66° (aus Ligroin), Ausbeute 60%.

C₉H₁₀O₅S

230,23

Ber.:

C 46,95 H 4,38 S 13,93

Gef.:

C 46,96 H 4,41 S 13,84

UV:

297(4,3)

IR:

2960, 1705, 1685, 1630, 1605

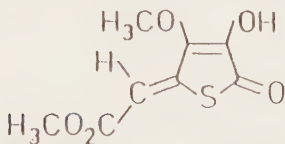
NMR(CDCl₃):

6,56(s,1H), 4,20(s,3H), 3,98(s,3H), 3,84(s,3H)

MS:

230 (M⁺)

81. (Z)-Methyl[(2,5-dihydro-4-hydroxy-3-methoxy-5-oxo-2-thienylden)acetat] (110)



Zu einer Lösung von 230mg (1mmol) 109 in 20ml trockenem Dichlormethan gibt man bei 0° 1g (4mmol) Bortribromid. Man hält auf 0°, bis die Ausgangssubstanz verschwunden ist. Dann gibt man langsam 10ml Ether zu, läßt 10min rühren und dampft dann ein. Man nimmt den Rückstand in trockenem Methanol auf und dampft erneut ein und wiederholt die Prozedur. Der Rückstand wird über eine Kieselgelsäule aufgetrennt. Laufmittel Chloroform/Essigester 4:1, Rf-Wert: 0,25. Gelbe Nadeln, Schmp. 140° (aus Diisopropylether), Ausbeute 30%, braune FeCl₃-Reaktion.

C₈H₈O₅S

216,21

Ber.:

C 44,44 H 3,73 S 14,83

Gef.:

C 44,39 H 3,77 S 14,66

UV:

301(4,3), 384(3,5)

IR:

3320, 3090, 2960, 1690, 1675, 1630, 1590

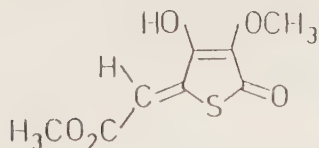
NMR(CDCl₃):

7,6(breit,1H,D₂O), 6,62(s,1H), 4,28(s,3H), 3,85(s,3H)

MS:

216 (M⁺)

82. (Z)-Methyl[(2,5-dihydro-3-hydroxy-4-methoxy-5-oxo-2-(thienyliden)acetat] (III)



a) Man erhitzt 230mg (1mmol) 109 mit 135mg (1mmol) Lithiumiodid in 10ml trockenem Pyridin unter Stickstoff 2h unter Rückfluß. Man dampft ein, löst den Rückstand in Dichlormethan und säuert mit Ionenaustauscher an. Die filtrierte Lösung wird eingedampft und über eine Kieselgelsäule aufgetrennt. Laufmittel Chloroform/Essigester/Essigsäure 20:20:1, Rf-Wert: 0.20. Ausbeute 35%.

b) Man gibt zu einer Lösung von 260mg (1mmol) 112 in 20ml Dichlormethan 1g (4mmol) Bortribromid und rührt 30min bei Raumtemperatur. Man dampft ein, nimmt in Methanol auf und dampft erneut ein. Der Rückstand wird wie unter a) aufgetrennt, Ausbeute 70%.

Gelbe Kristalle, Schmp. 71° (aus Diisopropylether).

C₈H₈O₅S

216,21

Ber.:

C 44,44 H 3,73 S 14,83

Gef.:

C 44,50 H 3,68 S 14,71

UV:

301(4,3), 384(3,5)

IR:

3150(breit), 2940, 2840, 1700, 1660, 1630, 1590

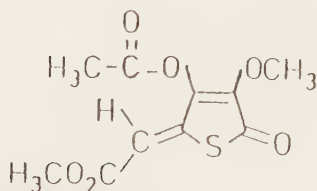
NMR(CDCl₃):

8-9,5(Anhebung der Grundlinie, D₂O, 1H), 6,60(s, 1H), 3,91(s, 3H), 3,80(s, 3H)

MS:

216(M⁺)

83. (Z)-[4-Methoxy-2-(Methoxycarbonylmethylen)-5-oxo-2,5-dihydro-3-thienyl]acetat (112)



Man erhitzt 460mg (2mmol) 109 mit 270mg (2mmol) Lithiumiodid in 20ml trockenem Pyridin unter N₂ 3h unter Rückfluß. Man dampft ein und versetzt den Rückstand bei Raumtemperatur mit 10ml Acetylchlorid. Man läßt über Nacht rühren und zieht dann den Überschuß Acetylchlorid ab. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Elutionsmittel Cyclohexan/Essigester 2:1), eingedampft und umkristallisiert. Leicht gelbliche Nadeln, Schmp. 100° (aus Ligroin), Ausbeute 60%.

C₁₀H₁₀O₆S 258,24

Ber.: C 46,51 H 3,90 S 12,41

Gef.: C 46,42 H 3,98 S 12,40

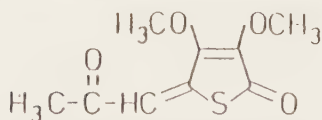
UV: 309(4,1)

IR: 3050, 2970, 2940, 2840, 1755, 1670, 1615, 1585

NMR(CDCl₃): 6,26(s,1H), 4,13(s,3H), 3,81(s,3H), 2,37(s,3H)

MS: 258 (M⁺)

84. 3,4-Dimethoxy-5-(2-oxopropyliden)thiophen-2(5H)on (114)



Man erhitzt 348mg (2mmol) 21 mit 662mg (2mmol) 42 in 20ml trockenem Dioxan 2h unter Rückfluß. Man dampft ein und nimmt den Rückstand in wenig Methanol auf. 114 kristallisiert im Eisfach aus.

Gelbe Nadeln, Schmp. 92° (aus Ligroin), Ausbeute 50%.

C₉H₁₀O₄S 214,24

Ber.: C 50,46 H 4,71 S 14,96

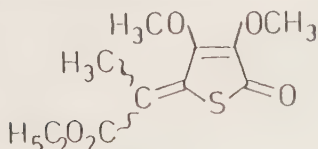
Gef.: C 50,46 H 4,71 S 15,06

UV: 309(4,2)

IR: 3060, 3000, 2960, 1690, 1680, 1635, 1575

NMR(CDCl₃): 6,86(s,1H), 4,20(s,3H), 3,98(s,3H), 2,34(s,3H)

MS: 214 (M⁺)

85. Ethyl[2-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienylden)propanoat] (115)

Die Herstellung erfolgt analog zu 43a aus 348mg (2mmol) 21 und 724mg (2mmol) Triphenylphosphoranylidenepropansäureethylester.

Hellgelbe Nadeln, Schmp. 82° (aus Methanol und Ligroin), Ausbeute 30%.

$C_{14}H_{14}O_5S$

258,29

Ber.: C 51,15 H 5,46 S 12,41

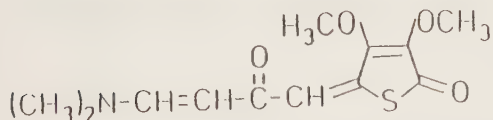
Gef.: C 51,14 H 5,49 S 12,47

UV: 211(4,0), 309(4,3)

IR: 2950, 1765, 1610, 1585

NMR($CDCl_3$): 1,34(t,3H), 2,42(s,3H), 4,00(s,3H), 4,19(s,3H), 4,30(q,2H)

MS: 258 (M^+)

86. 5-(4-Dimethylamino-2-oxo-3-butenylden)-3,4-dimethoxythiophen-2(5H)on (116)

Man löst 214mg (1mmol) 114 in 10ml Ethanol und gibt 735mg (5mmol) Dimethylformamiddiethylacetal zu. Man läßt bei Raumtemperatur stehen, bis die Umsetzung vollständig ist, dampft dann ein und arbeitet durch Säulenchromatographie auf. Laufmittel Essigester, R_f -Wert: 0,26.

Orange Kristalle, Schmp. 148° (aus Acetonitril/Diisopropylether 1:5), Ausbeute 30%.

$C_{12}H_{13}NO_4S$

269,32

Ber.: C 53,52 H 5,61 N 5,20 S 11,90

Gef.: C 53,87 H 5,85 N 4,95 S 11,81

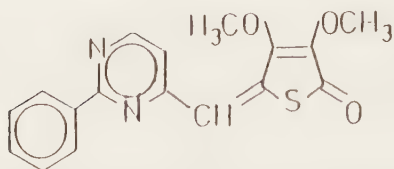
UV: 220(3,9), 315(4,1), 404(4,3)

IR: 2920, 2840, 1660, 1635, 1585

NMR($CDCl_3$): 7,73(d, $J=13$ Hz, 1H), 6,80(s, 1H), 5,31(d, $J=13$ Hz, 1H), 4,20(s, 3H), 3,97(s, 3H), 3,0(breit, 6H)

MS: 269 (M^+)

87. 5-(2-Phenyl-4-pyrimidinylmethyl)thiophen-2(5H)on (**117**)



Man erhitzt 538mg (2mmol) **116** mit 264mg (2,2mmol) Benzamidin in 20ml Toluol 10h unter Rückfluß. Man dampft ein und trennt **117** mit dem Chromatotron ab. Laufmittel Chloroform/Essigester 4:1, Rf-Wert: 0,25. Gelbe Nadeln, Schmp. 148° (aus Diisopropylether), Ausbeute 65%.

$C_{17}H_{14}N_2O_3S$ 326,37

Ber.: C 62,56 H 4,32 N 8,58 S 9,82

Gef.: C 62,67 H 4,23 N 8,55 S 9,73

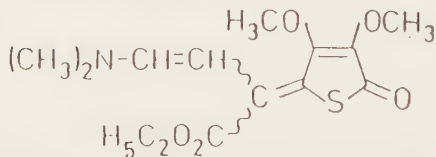
UV: 252(3,9), 340(3,9)

IR: 3050, 2950, 2850, 1660, 1605, 1590, 1555, 1530

NMR($CDCl_3$): 8,9-8,4(m,3H), 7,7-7,4(m,3H), 7,3-7,0(m,2H), 4,23(s,3H), 3,99(s,3H)

MS: 326 (M^+)

88. Ethyl[4-dimethylamino-2-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-3-butenat] (**118**)



Man löst 258mg (1mmol) **115** und 200mg Dimethylformamiddiethylacetal in 10ml trockenem Ethanol und erhitzt 8h zum Sieden. Man läßt abkühlen, dampft ein und arbeitet rotationschromatographisch auf. Laufmittel Chloroform/Essigester 4:1, Rf-Wert: 0,44.

Rote Kristalle, Schmp. 153° (aus Diisopropylether), Ausbeute 30%.

$C_{14}H_{19}NO_5S$ 313,37

Ber.: C 53,66 H 6,11 N 4,47 S 10,23

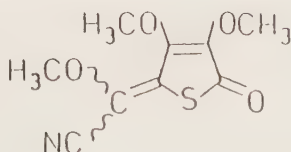
Gef.: C 53,75 H 6,13 N 4,08 S 10,19

UV: 268(4,0), 441(4,5)

IR: 2930, 1720, 1640, 1605, 1560, 1515

NMR($CDCl_3$): 6,56(d,J=131Hz,1H), 4,90(d,J=131Hz,1H), 4,40(q,J=711z,2H), 4,06(s,3H), 3,95(s,3H), 2,95(s,6H), 1,40(t,J=711z,3H)

MS: 313 (M^+)

89. (2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-methoxyacetonitril (119)

Man erhitzt 348mg (2mmol) 21 mit 663mg (2mmol) 52 in 10ml trockenem Dioxan unter N_2 1h unter Rückfluß. Man dampft ein und filtriert über eine Kieselgelsäule (Elutionsmittel Chloroform). Der Abdampfrückstand wird in wenig Methanol gelöst. 119 kristallisiert im Eisfach aus.

Gelbe Nadeln, Schmp. 121° (aus Methanol), Ausbeute 40%.

$C_9H_9NO_4S$

227,23

Ber.:

C 47,57 H 3,99 N 6,16 S 14,11

Gef.:

C 47,27 H 4,26 N 6,17 S 14,06

UV:

319(4,4)

IR:

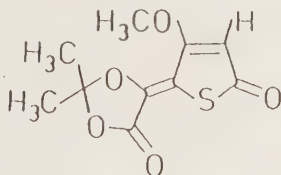
2940, 2840, 2210, 1670, 1605, 1590

NMR($CDCl_3$):

4,25(s,3H), 4,16(s,3H), 4,00(s,3H)

MS:

227 (M^+)

90. (E)-5-(2,5-Dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (120)

Die Herstellung erfolgt analog zu 58 aus 144mg (1mmol) 23, 457mg (1mmol) (2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-yl)triphenylphosphoniumbromid und 112mg Diazabicyclooctan. Die chromatographische Reinigung entfällt. Farblose Nadeln, Schmp. 268° (aus Toluol), Ausbeute 50%.

$C_{10}H_{10}O_5S$

242,25

Ber.:

C 49,58 H 4,16 S 13,23

Gef.:

C 49,66 H 4,17 S 13,24

UV:

334(4,1)

IR:

3100, 3000, 2940, 1765, 1675, 1630, 1580

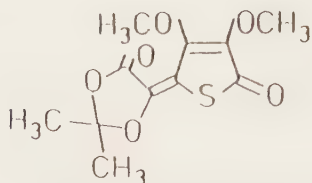
NMR(d_6 -DMSO):

6,06(s,1H), 3,95(s,3H), 1,74(s,6H)

MS:

242 (M^+)

91. (Z)-5-(2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (121)



Die Herstellung erfolgt analog zu 58 aus 348mg (2mmol) 23, 910mg (2mmol) (2,2-Dimethyl-4-oxo-1,3-dioxolan-5-yl)triphenylphosphoniumbromid und 225mg (2mmol) DABCO. Die chromatographische Reinigung entfällt. Gelbe Nadeln, Schmp. 138° (aus Ether), Ausbeute 50%.

$C_{11}H_{12}O_6S$

272,27

Ber.:

C 48,53 H 4,44 S 11,78

Gef.:

C 48,47 H 4,48 S 11,75

UV:

333(4,3)

IR:

2960, 1790, 1685, 1620, 1585

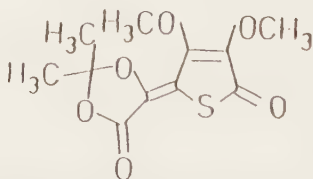
NMR($CDCl_3$):

4,20(s,3H), 3,96(s,3H), 1,70(s,6H)

MS:

272 (M^+)

92. (E)-5-(2,5-Dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-on (122)



Man erhitzt 272mg (1mmol) 121 20min in Methanol, zieht das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert aus Toluol um. Gelbe Nadeln, Schmp. 165°, Ausbeute 90%.

$C_{11}H_{12}O_6S$

272,27

Ber.:

C 48,53 H 4,44 S 11,78

Gef.:

C 48,55 H 4,51 S 11,47

UV:

337(4,3)

IR:

3000, 2960, 2940, 2860, 2840, 1770, 1685, 1630, 1610

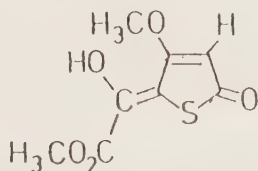
NMR($CDCl_3$):

4,23(s,3H), 4,03(s,3H), 1,77(s,6H)

MS:

272 (M^+)

93. Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)hydroxyacetat (123)



Man löst 242mg (1mmol) 120 in einer Lösung von 23mg (1mmol) Natrium in 10ml trockenem Methanol und läßt über Nacht rühren. Man versetzt mit saurem Ionenaustauscher, filtriert und dampft ein.

Der Rückstand wird aus Toluol umkristallisiert.

Fast farblose Kristalle, Schmp. 182°, Ausbeute 60%, braune FeCl₃-Reaktion.

C₈H₈O₅S 216,21

Ber.: C 44,44 H 3,80 S 14,83

Gef.: C 44,24 H 3,79 S 14,80

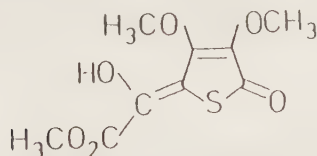
UV: 353(3,9)

IR: 3250, 1710, 1640, 1590, 1570

NMR(d₆-DMSO): 6,6(breit, D₂O, 1H), 5,83(s, D₂O, 1H), 3,90(s, 3H), 3,82(s, 3H)

MS: 216 (M⁺)

94. Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)hydroxyacetat (124)



Man versetzt 272mg (1mmol) 121 mit einer Lösung von 54mg (1mmol) Natrium-methylat in trockenem Methanol. Nach 5h bei Raumtemperatur säuert man mit Ionenaustauscher an, filtriert, dampft ein und trennt 124 durch Säulenchromatographie ab. Laufmittel Chloroform/Essigester/Essigsäure 20:20:1, R_F-Wert: 0,45.

Gelbes Pulver, Schmp. 115° (aus Toluol), Ausbeute 40%, braune FeCl₃-Reaktion.

C₉H₁₀O₆S 246,23

Ber.: C 43,90 H 4,09 S 13,02

Gef.: C 43,78 H 4,20 S 13,16

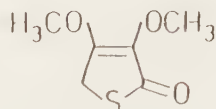
UV: 371(4,1)

IR: 3340, 2960, 2840, 1720, 1670, 1620, 1590

NMR(CDCl₃): 4,32(s, 3H), 3,99(s, 3H), 3,92(s, 3H)

MS: 246 (M⁺)

95. 3,4-Dimethoxythiophen-2(5H)on (125)



Zu einer Suspension von 272mg (1mmol) 121 in Methanol gibt man 50mg Hydrazinhydrat. Man läßt über Nacht rühren und zieht dann das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie über Kieselgel aufgetrennt, Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,45. Farbloses Öl, Kp._{0,05} 105°, Ausbeute 80%.

C₆H₈O₃S

160,19

Ber.:

C 44,99 H 5,03 S 20,01

Gef.:

C 44,90 H 5,11 S 20,00

UV:

243(3,8), 268(3,7)

IR:

2970, 2840, 1685, 1635

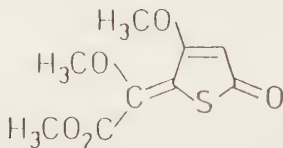
NMR(CDCl₃):

4,10(s,3H), 3,83(s,2H), 3,80(s,3H)

MS:

160 (M⁺)96. (E)-Methyl(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-thienyliden)methoxyacetat (126) und 3,5-Dimethoxy-2-thienyl)oxoacetat (127)

Man gibt unter Eiskühlung zu 214mg (1mmol) 108 einen Überschuß an ether. Diazomethanolösung. Nach beendeter Reaktion dampft man schonend ein und trennt den Rückstand mit dem Chromatotron auf. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, man erhält zwei Fraktionen:

126: Rf-Wert: 0,10.

Farblose Nadeln, Schmp. 151° (aus Acetonitril/Diisopropylether 1:8), Ausbeute 35%.

C₉H₁₀O₅S

230,23

Ber.:

C 46,95 H 4,38 S 13,92

Gef.:

C 47,04 H 4,48 S 13,99

UV:

306 (4,2), 318(sh)

IR:

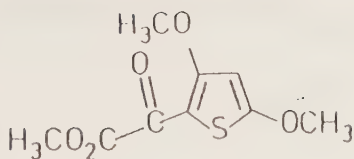
3100, 3000, 2950, 2850, 1675, 1600, 1575

NMR(CDCl₃):

5,80(s,1H), 4,00(s,3H), 3,97(s,3H), 3,83(s,3H)

MS:

230 (M⁺)



127: Rf-Wert: 0,06.

Farblose Kristalle, Schmp. 110° (aus Acetonitril/Diisopropylether 1:8), Ausbeute 25%.

C₉H₁₀O₅S

230,23

Ber.: C 46,95 H 4,38 S 13,92

Gef.: C 46,95 H 4,46 S 13,88

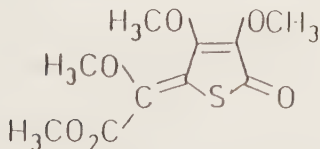
UV: 290(sh), 328 (4,2)

IR: 3120, 2950, 1745, 1610, 1595, 1550

NMR(CDCl₃): 6,16(s,1H), 4,05(s,3H), 3,97(s,3H), 3,92(s,3H)

MS: 230 (M⁺)

97. (E)-Methyl(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-thienyliden)methoxyacetat
(128)



Man versetzt 200mg 124 mit einem Überschuß ether. Diazomethanlösung. Nach beendeter Reaktion wird eingedampft und der Rückstand aus Diisopropylether und Methanol umkristallisiert.

Gelbe Kristalle, Schmp. 104°, Ausbeute 60%.

C₁₀H₁₂O₆S

260,26

Ber.: C 46,15 H 4,65 S 12,32

Gef.: C 46,08 H 4,76 S 12,40

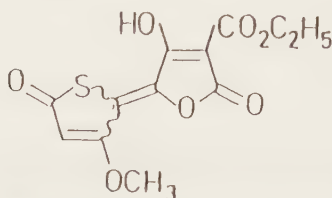
UV: 211(3,9) 315(4,2)

IR: 2930, 1695, 1660, 1590

NMR(CDCl₃): 4,17(s,3H), 4,05(s,3H), 3,95(s,3H), 3,82(s,3H)

MS: 260 (M⁺)

98. Ethyl[5-(2,5-dihydro-3-methoxy-5-oxo-2-(thienyliden)-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-furancarboxylat] (129)



Man gibt 484mg (2mmol) 120 zu einer Suspension von 398mg (2mmol) Kaliumdiethylmalonat in trockenem THF. Man läßt eine Stunde bei Raumtemperatur rühren und dampft dann ein. Den Rückstand löst man in 5ml auf 0° gekühlter konzentrierter Schwefelsäure. Man läßt 10min stehen und gießt dann in 100ml Wasser. 129 fällt aus und wird abgesaugt, getrocknet und aus Essigester umkristallisiert. Gelbe Nadeln, Schmp. 188° (Zersetzung, aus Acetonitril/Chloroform 1:6), braune FeCl₃-Reaktion, Ausbeute 30%.

C₁₂H₁₀O₇S

298,27

Ber.:

C 48,32 H 3,38 S 10,75

Gef.:

C 48,12 H 3,67 S 10,69

UV:

212(4,1), 339(4,2)

IR:

3500-2800, 1785, 1670, 1600, 1580

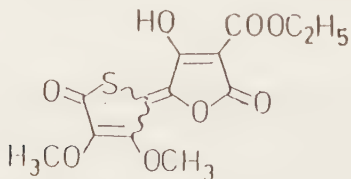
NMR(d₆-DMSO):

6,07(s,1H), 4,05(q,J=7Hz,2H), 3,98(s,3H),
1,18(t,J=7Hz,3H)

MS:

298 (M⁺)

99. Ethyl[5-(2,5-dihydro-3,4-dimethoxy-5-oxo-2-(thienyliden)-2,5-dihydro-4-hydroxy-2-oxo-3-furancarboxylat] (130)



Die Herstellung erfolgt analog zu 129 aus 544mg (2mmol) 121 und 398mg (2mmol) Kaliumdiethylmalonat.

Gelbe Nadeln, Schmp. 190° (Zersetzung, aus Essigester), braune FeCl₃-Reaktion, Ausbeute 15%.

C₁₃H₁₂O₈S

328,29

Ber.:

C 47,56 H 3,68 S 9,77

Gef.:

C 47,70 H 3,70 S 9,68

UV:

223(4,2), 345(4,4)

IR:

3550-2800, 3000, 2950, 2850, 1780, 1665, 1615, 1590

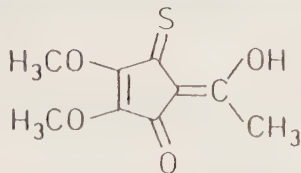
NMR(CF₃COOH):

4,62(q,J=8Hz,2H), 4,37(s,3H), 4,15(s,3H),
1,50(t,J=8Hz,3H)

MS:

328 (M⁺)

100. 5-(1-Hydroxyethyliden)-2,3-dimethoxy-4-thioxo-2-cyclopenten-1-on (131)



Man löst 214mg (1mmol) 114 in einer Lösung von 54mg (1mmol) Natriummethylat in 10ml Methanol und läßt 30 min bei Raumtemperatur stehen. Man säuert mit Ionenaustauscher an, filtriert, dampft ein und kristallisiert um.

Braunes Pulver, Schmp. 69° (aus Ligroin), Ausbeute 60%, braune FeCl₃-Reaktion.

C₉H₁₀O₄S

214,24

Ber.:

C 50,46 H 4,71 S 14,96

Gef.:

C 50,29 H 4,73 S 15,13

UV:

327(4,2)

IR:

3000, 2940, 2910, 2840, 1690, 1605, 1595

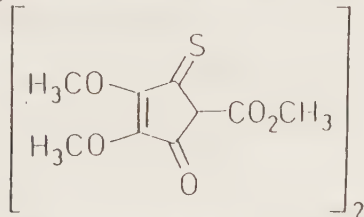
NMR(CDCl₃):

13,5(s,1H,D₂O), 4,23(s,3H), 4,20(s,3H), 2,48(s,3H)

MS:

214 (M⁺)

101. Methyl(3,4-dimethoxy-2-oxo-5-thioxo-3-cyclopenten-1-yl)carboxylat (dimer) (132)



Die Herstellung erfolgt analog zu 131 aus 230mg (1mmol) 109 und der äquivalenten Menge Natriummethylat. Der Rückstand wird durch Säulenchromatographie gereinigt. (Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,65).

Durch mehrfaches Umkristallisieren erhält man 132 als fast farbloses Pulver, Schmp. 55° (aus Ligroin), Ausbeute 30%.

C₉H₁₀O₅S

230,23

Ber.:

C 46,95 H 4,38 S 13,93

Gef.:

C 46,93 H 4,37 S 13,85

UV:

298(4,2)

IR:

2950, 2840, 1695, 1680, 1625, 1600

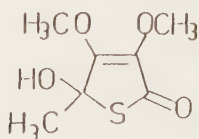
NMR(CDCl₃):

zahlreiche Peaks, die z.T. nicht aufgelöst wurden

MS:

230 (M⁺)

102. 5-Hydroxy-3,4-dimethoxy-5-methylthiophen-2(5H)on (133)



Man löst 870mg (5mmol) 21 in 25ml trockenem THF unter N₂ und tropft unter Kühlung auf -70° über 20min eine etherische Lösung von Methylmagnesiumiodid aus 1,42g (10mmol) Iodmethan und 2,40g (10mmol) Magnesium zu. Nach beendeter Zugabe läßt man noch fünf Minuten rühren und hydrolysiert dann mit 10ml gesättigter Ammoniumchloridlösung. Die Phasen werden getrennt und die wäßrige Schicht noch zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über Kieselgel filtriert (Elution mit Chloroform). Zur vollständigen Reinigung kann 133 mit Cyclohexan/Essigester/Chloroform 4:1:1 säulenchromatographisch gereinigt werden (Rf-Wert: 0,13). Man dampft ein und erhält 133 als leicht gelbliches Öl, Ausbeute 80%.

C₇H₁₀O₄S 190,21

Ber.: C 44,20 H 5,30 S 16,85

Gef.: C 44,14 H 5,36 S 16,75

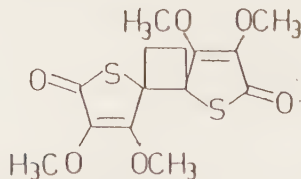
UV: 227(4,1), 268(3,7)

IR: 3360, 2950, 2850, 1680, 1620

NMR(CDCl₃): 4,23(s,3H), 3,81(s,3H), 4,1-3,5(breit,D₂O,1H), 1,88(s,3H)

MS: 190 (M⁺)

103. 3,4,9,10-Tetramethoxy-1,7-dithia-3,9-dispiro[4.4.0.2]dodecadien-2,8-dion (136)



Man erhitzt 380mg (2mmol) 133 mit 10mg p-Toluolsulfonsäure in 20ml Toluol 2h unter Rückfluß. Man dampft ein und filtriert über Kieselgel (Elutionsmittel Chloroform). Das Eluat dampft man ein und läßt bei Raumtemperatur stehen. Allmählich kristallisiert 135 aus. Farblose Nadeln, Schmp. 119° (aus Acetonitril/Diisopropylether 1:8), Ausbeute 30%.

C₁₄H₁₆S₂O₆ 344,40

Ber.: C 48,83 H 4,68 S 18,62

Gef.: C 48,79 H 4,65 S 18,68

UV: 244(4,1), 277(3,6)

IR: 3000, 2950, 2840, 1680, 1625

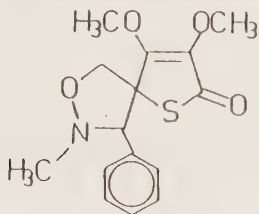
NMR(CDCl₃): 4,30(s,6H), 3,92(s,6H), 2,85-2,76(m,2H), 2,64-2,55(m,2H)

MS: 172(M/2⁺)

104. 3,4-Dimethoxy-8-methyl-9-phenyl-7-oxa-1-thia-8-azaspiro[4.4]non-3-en-8-on (138) und 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-phenyl-1-oxa-9-thia-2-azaspiro[4.4]non-6-en-8-on (139)

Man erhitzt 380mg (2mmol) 133 mit 10mg p-Toluolsulfonsäure und 300mg (2,2mmol) Benzaldehydimethylnitron in 20ml 5h unter Rückfluß. Man läßt abkühlen, dampft ein und trennt 137 und 138 chromatographisch über eine Kieselgelsäule.

Laufmittel Cyclohexan/Chloroform/Essigester 16:3:1; man erhält zwei Fraktionen.



138: Rf-Wert: 0,18.

Farblose Kristalle, Schmp. 94° (aus Ligroin), Ausbeute 30%.

C₁₅H₁₇NO₄S 307,36

Ber.: C 58,62 H 5,58 N 4,56 S 10,43

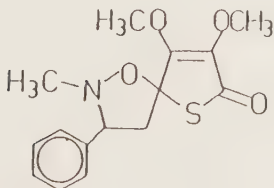
Gef.: C 58,75 H 5,67 N 4,56 S 10,50

UV: 208(4,1), 238(4,0), 284(3,4)

IR: 2960, 2920, 2815, 1680, 1620

NMR(CDCl₃): 7,40-7,24(m,5H), 4,22(s,3H), 3,85(s,3H), 3,73-3,66(m,1H), 3,32 u. 3,30(jeweils d,J=13Hz,zus. 1H),2,90 u. 2,88 (jeweils d,J=13Hz,zus. 1H), 2,67(s,3H)

MS: 307 (M⁺)



139: Rf-Wert: 0,13.

Farblose Kristalle, Schmp. 80° (aus Ligroin), Ausbeute 25%.

C₁₅H₁₇NO₄S 307,36

Ber.: C 58,62 H 5,58 N 4,56 S 10,43

Gef.: C 58,61 H 5,77 N 4,54 S 10,47

UV: 207(4,0), 237(4,0), 279(3,3)

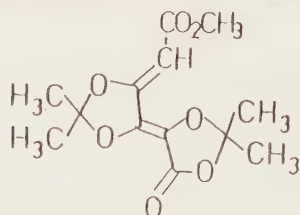
IR: 2960, 2940, 2880, 1690, 1650

NMR(CDCl₃): 7,44-7,27(m,5H), 4,24 u. 4,22(jeweils s,zus. 3H), 4,02-3,95 u. 3,75-3,65 (jeweils m,1H), 3,85 u. 3,84(jeweils s,zus. 3H),3,33-3,27(m,1H), 2,97-2,86(m,1H), 2,75 u. 2,67(jeweils s, zus. 3H)

MS: 307 (M⁺)

105. (2E,4E)-Methyl{[2,2-dimethyl-5-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yliden)-1,3-dioxolan-4-yliden]acetat} (142) und (2E,4E,6E)-Dimethyl[(2,2,2',2'-tetramethyl-4,4'-bi-1,3-dioxolanyliden-5,5'-diyliden)diacetat] (144)

Man erhitzt 1,14g (5mmol) 140 mit 3,34g (10mmol) 41a in 20ml trockenem Toluol 30h unter Rückfluß. Man dampft ein und arbeitet rotationschromatographisch auf. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, man erhält zwei Fraktionen.



142: Rf-Wert: 0,22.

Farblose Kristalle, Schmp. 175° (aus Acetonitril/Diisopropylether 1:8), Ausbeute 55%.

C₁₃H₁₆O₇

284,26

Ber.: C 54,93 H 5,67

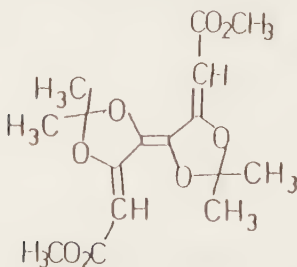
Gef.: C 54,91 H 5,81

UV: 229(3,5), 328(3,9)

IR: 2900, 1770, 1690, 1640

NMR(CDCl₃): 5,80(s,1H), 3,80(s,3H), 1,73(s,12H)

MS: 284 (M⁺)



144: Rf-Wert: 0,18. /

Leicht gelbliche Nadeln, Schmp. 232° (Zersetzung, aus Acetonitril/Diisopropylether 1:10), Ausbeute 10%.

C₁₆H₂₀O₈

340,33

Ber.: C 56,47 H 5,92

Gef.: C 56,46 H 5,96

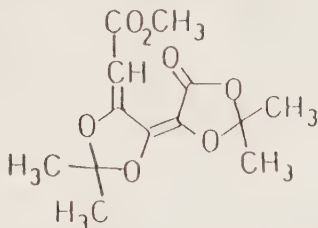
UV: 338(3,4)

IR: 3120, 3010, 2990, 2960, 2930, 2840, 1700, 1630

NMR(CDCl₃): 5,73(s,2H), 3,74(s,6H), 1,68(s,12H)

MS: 340 (M⁺)

106. (2E,4Z)-Methyl[2,2-dimethyl-5-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-dioxolan-4-yliden)-1,3-dioxolan-4-yliden]acetat (143)



Die Herstellung erfolgt analog zu 142 aus 1,14g 141 und 3,34g (10mmol) 41a.
Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,22.

Farblose Kristalle, Schmp. 138° (aus Acetonitril/Diisopropylether 1:8), Ausbeute 55%.

$C_{13}H_{16}O_7$

284,26

Ber.:

C 54,93 H 5,67

Gef.:

C 54,86 H 5,82

UV:

328(4,2)

IR:

3120, 3000, 2960, 1780, 1720, 1670

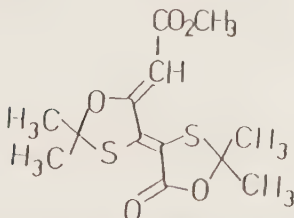
NMR($CDCl_3$):

7,02(s,1H), 3,77(s,3H), 1,72(s,12H)

MS:

284 (M⁺)

107. Methyl[2,2-Dimethyl-4-(2,2-dimethyl-5-oxo-1,3-oxathiolan-4-yliden)-1,3-oxathiolan-5-yliden]acetat (147)



Man erhitzt 520mg (2mmol) 145 mit 668mg (2mmol) 41a zehn Tage in 20ml trockenem Xylol unter Rückfluß. Man gibt jeden Tag ein weiteres mmol 41a zu und verfolgt das Verschwinden der Ausgangssubstanz durch DC-Kontrolle. Danach dampft man ein und trennt 146 chromatographisch ab. Laufmittel Cyclohexan/Essigester 2:1, Rf-Wert: 0,34.

Gelbe Nadeln, Schmp. 137° (aus Ligroin), Ausbeute 45%.

$C_{13}H_{16}O_5S_2$

316,39

Ber.:

C 49,35 H 5,10 S 20,27

Gef.:

C 49,09 H 4,92 S 20,28

UV:

309(3,8), 388(4,1)

IR:

2970, 2920, 1710, 1705, 1615

NMR($CDCl_3$):

5,48(s,1H), 3,75(s,3H), 1,86(s,6H), 1,83(s,6H)

MS:

316 (M⁺)

11. Literaturhinweise

- 1 a) U.Soderberg, *Acta Physiolog. Scand.* **27**, 97 (1952)
b) H.Kohl, S.V.Bhat, J.R.Patell, N.M.Gandhi,
J.Nazareth, P.V.Divekar und N.J.de Souza,
Tetrahedron Lett. **1974**, 984
c) Miyakawa,S., Suzuki,K., Noto,T., Havada,Y. und
Okazaki,H.,
J.Antibiot. **35**, 411 (1982)
- 2 R.E.Ireland und W.J.Thompson, *J.Org.Chem.* **44**,
3041 (1979)
- 3 D.T.Witak, S.S.Kokradly, S.T.Patel,
Huzoor-Akbar, D.R.Feller und H.A.I.Newman,
J.Med.Chem. **25**, 90 (1982)
- 4 a) M.E.Jung und T.J.Shaw, *J.Am.Chem.Soc.* **102**, 6304
(1982)
b) T.Rosen, M.J.Taschner und C.H.Heathcock, *J.Org.Chem.*
49, 3994 (1984)
- 5 H.Poschenrieder und H.-D.Stachel, *Z.Naturforsch.*
43b, 616 (1988)
- 6 H.-D.Stachel, H.Poschenrieder und H.Burghard,
Z.Naturforsch. **35b**, 724 (1980)
- 7 M.J.Begley, D.W.Knight und G.Pattenden, *Tetrahedron*
Lett. **1975**, 4279
- 8 R.M.Wiedhopf, E.R.Trumbull und J.R.Cole,
J.Pharm.Sci. **62**, 1206 (1973)
- 9 R.Tschesche und H.-J.Hoppe, *Chem.Ber.* **104**, 1573
(1971)
- 10 K.Heyns und A.Linkies, *Chem.Ber.* **108**, 3637 (1975)
- 11 a) H.-D.Stachel und K.Dandl, *Tetrahedron Lett.* **1980**,
2891
b) H.-D.Stachel, B.Wiesend und C.Kreiner,
J.Heterocyclic Chem. **22**, 1413 (1985)
- 12 N.G.Clemo, D.R.Gedge und G.Pattenden,
J.Chem.Soc.Perkin Trans.I **1981**, 1448
- 13 Chin-Lung Yeh, W.T.Colwell und J.I.deGraw,
Tetrahedron Lett. **1978**, 3987

- 14 H.-D.Stachel, unveröffentlicht
- 15 R.W.Herbert, E.L.Hirst, E.G.V.Percival,
R.J.W.Reynolds und F.Smith, *J.Chem.Soc.* 1933, 1289
- 16 I.Fellner und K.Schenker, *Helv.Chim.Acta* 53, 758
(1970)
- 17 C.Koser-Gnoss, Dissertation Universität München
(1985) und dort zitierte Literatur
- 18 H.Poschenrieder, unveröffentlicht
- 19 J.Z.Mortensen, B.Hedegaard und S.-O.Lawesson
Tetrahedron, 29, 3839 (1971)
- 20 Y.Tamura, K.Imanishi, Y.Miki und M.Ikeda, *Synthesis*
1977, 559
- 21 Th.Purdie und C.R.Young, *J.Chem.Soc.* 97, 1532 (1910)
- 22 H.Adkins und Q.E.Thompson, *J.Am.Chem.Soc.* 71, 2242
(1949)
- 23 D.H.Williams und I.Fleming, *Strukturaufklärung in
der organischen Chemie*, Thieme-Verlag, Stuttgart
1985, S.92
- 24 D.Breternitz, Dissertation Universität München
(1972)
- 25 A.Fendl, Dissertation Universität München (1985)
- 26 H.Erhardt, Dissertation Universität München (1977)
und dort angegebene Literatur
- 27 A.Pelter, R.I.H.Al-Bayati, M.T.Ayoub, W.Lewis
und P.Pardasani, *J.Chem.Soc.Perkin Trans.1* 1987, 717
- 28 D.Taub, N.N.Girotra, R.D.Hoffsommer, C.H.Kuo,
H.L.Slates, S.Weber und N.L.Wendler, *Tetrahedron* 24,
2443 (1967)
- 29 W.N.Speckamp und H.Hiemstra, *Tetrahedron* 41, 4367
(1985)
- 30 H.Poschenrieder, persönl. Mitteilung
- 31 F.Fariña, M.V.Martín und M.C.Paredes, *Heterocycles*
22, 1733 (1984)
- 32 T.Shono, *Tetrahedron* 40, 811 (1984)
- 33 A.P.Gara, R.A.Massy-Westropp und G.D.Reynolds,
Tetrahedron Lett. 48, 4171 (1969)

- 34 M.Jungkenn, Dissertation Universität München (1973)
- 35 A.A.Bothner-By und R.K.Harris, *J.Am.Chem.Soc.* 87, 3445 (1965)
A.A.Bothner-By und D.Jung, *ibid.*, 90, 2342 (1968)
A.A.Bothner-By und E.Moser, *ibid.*, 90, 2347 (1968)
A.A.Bothner-By und D.F.Koster, *ibid.*, 90, 2351 (1968)
- 36 H.-D. Stachel und K.Dandl, unveröffentlicht
- 37 K.Dandl, Dissertation Universität München, (1980)
- 38 A.G.Korth, P.Löhmes und R.Sustmann, *J.Am.Chem.Soc.* 106, 663 (1984)
- 39 M.Engelhardt, H.Plieninger und P.Schreiber, *Chem.Ber.* 97, 1713 (1964)
- 40 a) S.Pavlov, M.Bogavac und V.Arsenijevic, *Bull.Soc.Chim.Fr.* 1974, 2985
b) A.-J.Duggan, M.A.Adams, P.J.Brynes und J.Meinwald, *Tetrahedron Lett.* 1973, 4323
- 41 W.Flitsch und S.R.Schindler, *Synthesis* 1975, 685
- 42 C.Koser-Gnoss, Dissertation Universität München (1984)
- 43 B.Yde N.M.Yousif, U.Pedersen, I.Thomsen und S.-O.Lawesson, *Tetrahedron* 40, 2047 (1984)
- 44 H.-D.Stachel, unveröffentlicht
- 45 E.Immerz-Winkler, Universität München, unveröffentlicht
- 46 P.Pfister, Dissertation Universität München (1981)
- 47 J.G.Krause, S.Kwon und B.George, *J.Org.Chem.* 37, 2040 (1972)
- 48 W.Flitsch, J.Schwiezer und U.Strunk, *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1975, 1967
- 49 A.Fendl, Dissertation Universität München (1985)
- 50 M.Haas, Dissertation Universität München (1974)
- 51 R.M.Moriarty, C.R.Romain, I.L.Karle und J.Karle, *J.Am.Chem.Soc.* 87, 3251 (1965)
- 52 H.-D.Stachel, unveröffentlicht
- 53 P.J.Babidge und R.A.Massy-Westropp, *Aust.J.Chem.* 30, 1629 (1977)
- 54 R.Ramage, G.Griffiths, F.E.Shutt und N.A.Sweeney, *J.Chem.Soc.Perkin Trans.I*, 1984, 1531
- 55 Beilstein, 4, 61

Lebenslauf

Josef Seidel

geboren am 19.6.1959 in
Neuburg/Donau als Sohn des
Studiendirektors Helmut
Seidel und seiner Ehefrau
Hildegard, geb. Speth

Schulbildung:

1965-1969 Grundschule Neuburg
1969-1978 Gymnasium Neuburg

Reifeprüfung:

Juni 1978

Studium der Pharmazie:

WS 1978/79 - WS 1982/83 an
der Ludwig-Maximilians-
Universität München

Praktikantenzeit:

1.11.1982 - 31.10.1983
Hirschgarten-Apotheke
München, Apotheker M.
Schoeller

Bundeswehr:

1.6.1984 - 31.8.1985
Bundeswehrkrankenhaus München

Pharm. Prüfung:

1.Abschnitt Sept. 1980
2.Abschnitt Okt. 1982
3.Abschnitt Nov. 1983

Approbation:

27.12.1983

Promotion:

seit 1.10.1985 unter der
Leitung von
Herrn Prof. Dr. H.-D. Stachel
seit 1.6.1986 vollbesch.
wiss. Hilfskraft

